INFORME SEMANAL DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°001

BUSCA REALIZADA ENTRE 28 DE AGOSTO E 3 DE SETEMBRO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

*O Informe Semanal de Evidências é uma continuidade do Informe Diário de Evidências, produção do Ministério da Saúde, com o objetivo de acompanhar e relatar diariamente as publicações científicas sobre tratamento farmacológico e vacinas para a COVID-19. De modo similar, para esse novo formato, será mantida a realização diária de buscas estruturadas em bases de dados biomédicas. No entanto, os resultados serão, a partir dessa edição, reunidos semanalmente, no intuito de apresentar a informação de modo mais integrado. Não são incluídos estudos pré-clínicos (*in vitro, in vivo, in silico*). A frequência dos estudos é demonstrada de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, coortes, entre outros). Para cada estudo é apresentado um resumo com avaliação da qualidade metodológica, que tem por finalidade identificar o grau de certeza/confiança ou o risco de viés de cada estudo. Para tal, são utilizadas ferramentas já validadas e consagradas na literatura científica, na área de saúde baseada em evidências. Cabe ressaltar que o documento tem caráter informativo e não representa uma recomendação oficial do Ministério da Saúde sobre a temática.*

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 51 ARTIGOS E 31 PROTOCOLOS

A pirâmide apresentada abaixo foi construída a partir do desenho experimental de cada estudo e não da qualidade metodológica de cada referência:

Distribuição da frequência de publicações por classificação metodológica.

SUMÁRIO

VACINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA E AUSTRÁLIA*

Nesse ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, os autores avaliaram a segurança e imunogenicidade da vacina NVX-CoV2373 com ou sem o adjuvante Matrix-M1. Dos 131 participantes que receberam injeções, 23 receberam placebo (grupo A), 25 receberam doses de 25 µg de SARS-CoV-2 (grupo B), 29 receberam doses de 5 µg de SARS-CoV-2 mais Matrix-M1 incluindo três sentinelas (grupo C), 28 receberam doses de 25 µg de SARS-CoV-2 mais Matrix-M1 incluindo três sentinelas (grupo D), e 26 receberam uma única dose de 25 µg de SARS-CoV-2 mais Matrix-M1 seguido por uma única dose de placebo (grupo E). A resposta de títulos IgG dos grupos variaram de 108,5 a 115,6 no dia 1. Na avaliação com 35 dias, os grupos B, C, D e E responderam ativamente à vacina, sendo os grupos C e D os que apresentaram a maior resposta imune (63.160,4 e 47.521,0, respectivamente). Na avaliação de anticorpos neutralizantes, também se observou maiores respostas imunes para os grupos C e D (3.906,3 e 3305,0, respectivamente). Após a primeira vacinação, a reatogenicidade local e sistêmica estava ausente ou leve na maioria dos participantes, porém dois (um do grupo D e outro do grupo E) apresentaram eventos adversos graves (dor de cabeça, fadiga e mal-estar). Após a segunda vacinação, a reatogenicidade local e sistêmica foi ausente ou leve na maioria dos participantes, no entanto um participante do grupo D teve um evento adverso local grave (sensibilidade) e oito participantes distribuídos por todos os cinco grupos apresentaram eventos adversos graves, sendo as dores articulares e a fadiga os mais frequentes. Os autores concluíram que a candidata a vacina NVX-CoV2373 demonstrou ser segura e desencadeou ótimas respostas imunológicas.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta baixo risco de viés. 1. Geração da sequência aleatória: Randomização em bloco de maneira cega (baixo risco de viés). 2. Ocultação de alocação: Ocultação de alocação por uma central (baixo risco de viés). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Cegamento de participantes e profissionais assegurado (baixo risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado (baixo risco de viés). 5. Desfechos incompletos: Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo (alto risco de viés).

VACINA CONTRA INFLUENZA E VACINA PNEUMOCÓCICA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ITÁLIA*

Este estudo teve como objetivo avaliar se as vacinações contra influenza e pneumococos estão associadas a uma menor probabilidade de testar positivo para infecção por SARS-CoV-2, avaliada

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

a partir de amostras de *swab* nasofaríngeo. Para tal, os pesquisadores avaliaram os dados de um inquérito denominado EPICOVID19, uma pesquisa transversal italiana realizada pela internet, auto-administrada e voluntária, que foi iniciada em abril de 2020, com base em uma amostra de indivíduos com idade ≥18 anos. A probabilidade de um resultado positivo no teste de infecção por SARS-CoV-2, em função da vacina contra influenza ou antipneumocócica, foi avaliada por meio de regressão logística multivariável, estratificando a análise por idade (< 65 anos, ≥ 65 anos). Como resultados, os autores descreveram que, a partir de abril de 2020, 170.731 indivíduos com idade < 65 anos, e 28.097 com idade ≥ 65 anos, preencheram o questionário EPICOVID19. As vacinas contra influenza e antipneumocócica foram recebidas, respectivamente, por 16% e 2% daqueles com < 65 anos e por 53% e 13% daqueles com idade ≥ 65 anos. O teste das amostras de *swab* nasofaríngeo para SARS-CoV-2 foi relatado por 6.680 participantes. As vacinações antipneumocócicas e contra influenza foram associadas a uma probabilidade diminuída de testar positivo para SARS-CoV-2 nos participantes mais jovens (OR = 0,61, IC 95% 0,41–0,91; OR = 0,85, IC 95% 0,74–0,98; respectivamente). Uma probabilidade significativamente mais baixa de um resultado positivo para SARS-CoV-2 foi detectada nos indivíduos ≥ 65 anos que receberam a vacinação antipneumocócica (OR = 0,56, IC 95% 0,33–0,95). Os autores concluem que a análise dos dados recolhidos pelo inquérito EPICOVID19 sugere que as vacinações anti-pneumocócicas e, em menor grau, contra a gripe, estão associadas a uma probabilidade mais baixa de infecção por SARS-CoV-2. Ressaltam, contudo, que esses resultados precisam ser confirmados por mais estudos. No entanto, considerando que múltiplas coinfecções respiratórias podem frequentemente levar, especialmente em idade avançada, à insuficiência respiratória fatal, os autores apoiam a necessidade de programas colaborativos de saúde pública para aprimorar a campanha de vacinação antipneumocócica e contra influenza nos próximos meses. Por fim, alertam que é preciso prestar atenção especial, em particular, às categorias mais vulneráveis de indivíduos que apresentam maior risco de prognóstico negativo de COVID-19.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 5 de 8 critérios foram atendidos. Foram identificadas as seguintes limitações metodológicas: a exposição não foi medida de forma válida e confiável; os próprios autores reconhecem que dados auto-relatados estão sempre associados a um certo risco de viés de memória e classificação incorreta, o que pode ter influenciado os resultados apresentados, com possível super ou subestimação; em adição, houve baixa representatividade da amostra, principalmente da faixa etária mais velha, em relação à população geral italiana; apenas uma minoria do total de respondentes da pesquisa tinha dados disponíveis sobre o teste para infecção por SARS-CoV-2. Por fim, não foram informados detalhes sobre o tipo específico de formulação das vacinas, e os dados coletados sobre a vacinação antipneumocócica se referiam apenas aos últimos 12 meses, portanto, nenhuma informação estava disponível sobre a vacinação nos anos anteriores.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

VACINAS

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ *DIVERSOS PAÍSES*

Neste documento institucional, a Organização Mundial da Saúde (OMS) traz um levantamento de vacinas que atualmente estão em desenvolvimento para a COVID-19. Nesta última atualização, a OMS reporta que há 31 vacinas em fase clínica e 142 em fase pré-clínica, 173 candidatas a vacinas no total. As seguintes vacinas se encontram em fase 3 de avaliação: vacina ChAdOx1-S, da University of Oxford/AstraZeneca; vacina Inativada da chinesa SINOVAC; vacina Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm; vacina Inativada do Instituto de Produtos Biológicos de Beijing/Sinopharm; vacina de mRNA de LNP encapsulado da Moderna/NIAID; vacina de 3 LNP-mRNAs do BioNTech/Fosun e Pharma/Pfizer; vetor de adenovírus tipo 5 da CanSino Biological Inc./Instituto de Biotecnologia de Pequim; vacina de vetor viral não replicante do Instituto de pesquisa Gamaleya. As seguintes vacinas estão em fase 2 de avaliação: vacina de proteína recombinante adjuvante (RBD-Dimer) da Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences; vacina de mRNA da Curevac. As seguintes vacinas estão em fase 1/2 de avaliação: Inativada do Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences; vacina de plasmídeo de DNA por eletroporação da Inovio Pharmaceuticals; vacina inativada do Research Institute for Biological Safety Problems; vacina de DNA plasmidial + adjuvante da Osaka University/AnGes/Takara Bio; vacina de DNA plasmidial da Cadila Healthcare Limited; vacina de DNA (GX-19) da Genexine Consortium; vacina de Virion Inativado da Bharat Biotech; vacina Ad26COVS1 da Janssen Pharmaceutical Companies; vacina de nanopartículas de glicoproteína com SARS-CoV-2 recombinante com matriz M da Novavax; vacina baseada em domínio receptor-obrigatório (RBD) da Kentucky Bioprocessing, Inc; vacina de mRNA da Arturus/Duke-NUS. As seguintes vacinas estão em fase 1: vacina de codificação de adenovírus símio (GRAd) com defeito de replicação da ReiThera/LEUKOCARE/Univercells; vacina da subunidade proteica Spike trimérica nativa da Clover Biopharmaceuticals/GSK/Dynavax; vacina de proteína Spike recombinante com adjuvante AdvaxTM da Vaxine Pty Ltd/Medytox; vacina de proteína Spike estabilizada com adjuvante MF59 da University of Queensland/CSL/Seqirus; vacina S-2P protein + CpG 1018 da Medigen Vaccine Biologics Corporation/NIAID/Dynavax; vacina de subunidade proteica + adjuvante (RBD + adjuvante) do Instituto Finlay de Vacunas, Cuba; vacina de peptídeos da FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo; vacina RBD (produção de baculovírus expressa em células Sf9) do West China Hospital, Sichuan University; vacina baseada em vetor de sarampo do Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg CVR/Merck Sharp & Dohme; LNP-nCoVsaRNA da Imperial College London; Vacina de mRNA da Academia de Ciências Militares do Exército de Libertação Popular (PLA)/Walvax Biotech; e, por fim, a vacina de partícula semelhante a vírus (VLD) derivada de planta com adjuvante GSK ou Dynavax da empresa Medicago Inc.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de levantamento das vacinas para COVID-19 em desenvolvimento no mundo, atualizado regularmente.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

DIFERENTES ESTRUTURAS DE PROTEÍNAS DE LIGAÇÃO AO RECECEPTOR (ACE2) DO SARS-COV-2

ESTUDO IN VIVO \ *ESLOVÊNIA, SUÍÇA, ALEMANHA*

O domínio de ligação ao receptor (RBD) da proteína *spike* exposta à superfície de SARS-CoV-2 representa um alvo adequado para a indução de anticorpos neutralizantes após vacinação. Neste artigo foi analisada a resposta a várias vacinas de DNA com base em fusões genéticas de RBD para quatro domínios de estruturas diferentes, ou seja, para o peptídeo de foldon, ferritina, lumazina sintase e peptídeo β-annulus, apresentando de 6 a 60 cópias do RBD em cada partícula. Os construtos para o RBD com estrutura geneticamente codificada foram implementados como vacinas de DNA e incluíram uma sequência de sinal para a secreção de proteínas. Após a construção da vacina e o desenvolvimento de um pseudovírus para transfecção em camundongos Balb/c com ACE2 responsivo ao SARS-CoV2, os animais foram imunizados com RBD-bann. Duas semanas após o reforço, os camundongos foram transfectados por 30 μl de mistura de plasmídeo de jetPEI-*in vivo* e DNA de plasmídeo (20 μg de hACE2, 1 μg de TMPRRS por animal) por administração intranasal em anestesia por inalação. No dia seguinte, os camundongos foram novamente, por via intranasal, infectados com 70 μl de pseudovírus VSV-S. 24 horas depois, os camundongos receberam 150 mg/kg de peso corporal de D-luciferina (Xenogen) por via intraperitoneal e foram fotografados *in vivo* usando IVIS® Lumina Series III (Perkin Elmer). Foi determinada a bioluminescência que descreveu o estado de infecção por pseudovírus. As estruturas usadas neste trabalho aumentaram fortemente a resposta imune com a produção de anticorpos neutralizantes e a resposta de células T, incluindo linfócitos citotóxicos em camundongos após imunização com plasmídeos de DNA. A resposta mais potente foi observada para o arcabouço do peptídeo β-annulus, de 24 resíduos, que forma grandes conjuntos solúveis, que tem a vantagem de baixa imunogenicidade em comparação com as estruturas maiores. Os autores concluem que a fusão genética do antígeno-alvo com o domínio de estrutura pequena permite o rápido design e implementação como vacinas baseadas em ácido nucleico, particularmente em caso de emergências epidêmicas. Por isso, defendem que essas estruturas são candidatas promissoras para estudos clínicos como uma vacina contra a COVID-19 e representam uma plataforma para vacinas contra outras doenças virais emergentes.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com as Diretrizes ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*), 19 de 20 critérios fora atendidos. Os autores apenas não detalharam quais foram os possíveis efeitos colaterais que a vacinação com diferentes estruturas de ligação ao receptor de SARS-CoV-2 pode ter causado nos camundongos.

VACINA RBD-SPYVLP

ESTUDO IN VIVO \ REINO UNIDO

Neste estudo, foi apresentada uma candidata a vacina para COVID-19, produzida a partir de partícula semelhante ao vírus exibindo o domínio de ligação ao receptor de glicoproteína de SARS-CoV-2 (RBD) e usando a tecnologia SpyTag/SpyCatcher (RBD-SpyVLP). Baixas doses intra musculares de RBD-SpyVLP induziram uma forte resposta de anticorpos neutralizantes em camundongos C57BL/6 (n = 6) imunizados com RBD purificado sozinho (0,1 µg ou 0,5 µg), RBD-SpyVLP (0,1 µg ou 0,5 µg equivalentes do componente RBD) ou VLP sozinho, todos com adjuvante AddaVax; e porcos (n = 3) imunizados com 5 µg, 10 µg ou 100 µg de glicoproteína de estrutura trimérica purificada (controle). Em ambos os modelos a resposta foi superior ao soro humano convalescente. Foram avaliadas a qualidade do anticorpo usando o bloqueio de ACE2 e a neutralização da infecção celular por pseudovírus ou SARS-CoV-2 de tipo selvagem. Usando ensaios de competição com um painel de anticorpo monoclonal, foi mostrado que RBD-SpyVLP induziu uma resposta de anticorpo policlonal que reconheceu todos os epítopos chave no RBD (FI-3A, FD-11A, EY6A e S309), reduzindo a probabilidade de selecionar mutantes de escape de neutralização. Camundongos BALB/c imunizados com RBD-SpyVLP mostraram competição contra todos os quatro mAbs testados. BALB/c imunizados apenas com VLP não mostraram competição (p < 0,05, Mann Whitney U-Test) e um padrão semelhante foi observado nos camundongos C57BL/6. Com base nos resultados, os autores concluem que a indução de respostas de anticorpos potentes e policlonais por RBD-SpyVLP oferece forte potencial para enfrentar os desafios clínicos e logísticos da pandemia de COVID-19. Além disso, o RBD-SpyVLP é altamente resiliente, termoestável e pode ser liofilizado sem perder a imunogenicidade, para facilitar a distribuição global e reduzir a dependência da cadeia de frio.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*), 17 de 20 critérios foram atendidos. Os autores não detalharam quais foram os possíveis efeitos colaterais que a vacinação provocou nos camundongos e nos porcos. Além disso, não discutem as limitações do estudo e nem apresentam soluções para lidar com elas.

REMDESIVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Este artigo traz os resultados da metanálise em rede realizada com o objetivo de comparar a melhora clínica entre pacientes com COVID-19 que receberam remdesivir. Foram feitas três comparações: tratamento no curso de 5 dias *vs.* 10 dias *vs.* tratamento padrão, a partir de 4 ensaios clínicos randomizados que incluíram 2.290 pacientes com COVID-19. Os pacientes foram divididos nos seguintes grupos: remdesivir de 5 dias (n = 400), grupo de remdesivir de 10 dias (n = 1.090) e grupo de tratamento padrão (n = 800). Os resultados demonstraram taxa de melhora clínica significativamente maior no grupo remdesivir tratados por 5 dias em comparação com o grupo de tratamento padrão

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G, Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

(OR: 1,89; IC 95%: 1,40–2,56; *p* <0,001), e no grupo que recebeu tratamento por 10 dias *vs.* grupo de tratamento padrão (OR: 1,38; IC 95%: 1,15–1,66; *p* <0,001). Quando comparado o tempo de tratamento, a taxa de melhora clínica foi significativamente maior no grupo remdesivir de 5 dias *vs.* grupo de 10 dias (OR: 1,37; IC 95%: 1,01–1,85; *p* = 0,041). Os autores concluíram que o uso de remdesivir para pacientes com COVID-19 foi associado a uma taxa de melhora clínica significativamente maior em comparação com o tratamento padrão. Não foram analisadas a mortalidade e a segurança do remdesivir, pois estes resultados não foram relatados no comunicado à imprensa do segundo ensaio SIMPLE.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, o estudo não atendeu a nenhum critério do instrumento de avaliação. As questões relacionadas a revisão sistemática não foram incluídas, a análise de heterogeneidade dos estudos não foi mencionada, assim como a análise de risco de viés dos ECR.

QUERCETINA

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ *DIVERSOS PAÍSES*

A quercetina é um composto polifenólico encontrado em uma variedade de plantas consumidas por humanos e disponível como suplemento dietético. Seus efeitos fisiológicos incluem propriedades antioxidantes, antiinflamatórias, imunomoduladoras e antipatogênicas. Alguns estudos demonstraram que a quercetina regula a expressão de alguns genes relacionados à produção de citocinas. Diante disso, os autores deste artigo fizeram um revisão rápida da literatura para entender o papel da quercetina no tratamento e na recuperação de pacientes com COVID-19 e outras infecções do trato respiratório. Após aplicação das estratégias de busca e dos critérios de inclusão e exclusão, três ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo foram selecionados. Dois estudos usaram balas mastigáveis contendo uma combinação de quercetina, vitamina C e nicotinamida (um estudo usou uma dose diária total de 1000 mg de quercetina, enquanto o outro comparou doses de 500 mg e 1000 mg de quercetina com o placebo). O terceiro trabalho usou uma dose diária de 1000 mg de quercetina em pó. O risco de viés, conforme avaliado pela ferramenta Cochrane Risk of Bias 2.0, foi baixo em todos os três estudos. Os resultados mostraram que dois dos estudos envolveram pacientes com histórico de atleta e avaliaram o potencial da quercetina para combater as perturbações imunológicas que ocorreram como resultado da participação em evento esportivo competitivo; no entanto, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os grupos de tratamento e controle em relação às células *natural killer*, à atividade de explosão respiratória de granulócitos, e à contagens de monócitos ou produção de IgA. No outro, uma diminuição estatisticamente significativa na incidência de sintomas de infecção do trato respiratório superior, no período de duas semanas após o evento, foi relatada. No entanto, nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada na gravidade ou duração da infecção do trato respiratório entre o grupo de intervenção e o grupo controle. Concluindo, os autores reportam que, no momento, não há evidências suficientes para recomendar o uso de quercetina no tratamento ou prevenção de COVID-19.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta AMSTAR-2 (*A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews*), 6 de 16 critérios foram atendidos. Quatro critérios não foram aplicáveis, uma vez que não houve metanálise, nem síntese quantitativa dos dados. As limitações encontradas no estudo foram: a pesquisa e os critérios de inclusão da revisão não incluíram todos os componentes do acrônimo "PICO"; não houve registro prévio do protocolo antes da realização da revisão; não está claro se a seleção dos estudos e a e extração dos dados foi realizada por pares; não foi providenciada uma lista dos estudos excluídos, nem justificativas para possíveis exclusões; o financiamento dos estudos individuais incluídos não foi declarado; os autores não forneceram uma explicação satisfatória ou discutiram as heterogeneidade observada nos resultados.

HIDROXICLOROQUINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, IRLANDA E PAQUISTÃO*

Nesse estudo, os autores realizaram uma revisão sistemática com metanálise para avaliar a eficácia e segurança da hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento de pacientes com COVID-19. Artigos sobre o tema foram buscados nas bases de dados Medline, Embase, Clinicaltrials e Cochrane. A busca inicial retornou 351 artigos, desses, 14 (sete ensaios clínicos e sete estudos de coorte) atendiam os critérios de inclusão. Um total de 3.912 pacientes, sendo 2.512 tradados com HCQ e 1.400 do braço de controle foram incluídos. A dosagem de HCQ variou entre os estudos, sendo mencionadas 400–600 mg uma vez ao dia, por tempo variado (4–10 dias) ou 400 mg duas vezes ao dia por cinco dias, porém não há menção do tempo transcorrido entre o tratamento e início dos sintomas, gravidade ou fase da doença. A idade média dos participantes foi de 51 anos e 65% eram do sexo masculino. A avaliação da eficácia da HCQ demonstrou não haver diferença em relação ao grupo controle na depuração viral (OR: 1,83, IC 95%: 0,50–6,75, p = 0,36), na resolução de achados radiológicos (OR: 1,98, IC 95%: 0,47–8,36, p = 0,36) e necessidade de mecanismos de ventilação invasiva (OR: 1,21, IC 95%: 0,34–4,33, p = 0,76). Não houve diferença significativa na progressão da doença entre os dois grupos (OR: 2,06, IC 95%: 0,26–16,40, p = 0,50), além disso, o grupo HCQ foi associado a chances significativamente maiores de mortalidade por todas as causas (OR: 2,23, IC 95%: 1,58–3,13, $p < 0,00001$) comparado aos pacientes do grupo controle. A heterogeneidade dos estudos incluídos foi de moderada a alta (I^2 = 54%–94%). A incidência de eventos adversos foi significativamente maior no grupo HCQ em comparação com o grupo controle (OR: 4,59, IC 95%: 1,73–12,20, p =0,02). Curiosamente, quando as incidências de eventos adversos foram avaliadas individualmente (complicações respiratórias, gastrointestinais, neurológicas, dermatológicas e paradas cardíacas) o grupo HCQ apresentou chances mais altas, mas não estatisticamente significativas, em comparação ao grupo controle. Os autores concluíram que a HCQ não parece oferecer benefícios significativos no tratamento de pacientes com COVID-19. Além disso, recomendam que a HCQ não deve ser usada fora dos protocolos de estudo.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 11 de 16 critérios foram atendidos. Os autores não utilizaram um protocolo de revisão pré-estabelecido, não mencionaram os financiadores dos estudos incluídos e não apresentaram lista dos artigos excluídos. Além disso,não foi informado se a busca dos estudos e a extração dos dados foi realizada em duplicata.

HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *FRANÇA*

O objetivo desta revisão sistemática e metanálise foi avaliar se o uso da cloroquina (CQ) ou hidroxicloroquina (HCQ), com ou sem azitromicina (AZC), diminuiu a mortalidade de pacientes com COVID-19, quando comparado ao tratamento padrão. Para tal, os pesquisadores realizaram buscas (até 25 de julho de 2020) em bases de dados como Pubmed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, Google Scholar e MedRxiv, a fim de selecionar estudos publicados e pré-publicados, onde a taxa de mortalidade de pacientes com COVID-19 tratados com CQ ou HCQ, foi comparada àquela de pacientes tratados apenas com o tratamento padrão. Os autores informaram que a busca inicial resultou em 839 artigos, dos quais 29 estudos atenderam aos critérios de inclusão. Todos os estudos, exceto um, foram realizados em pacientes hospitalizados e avaliaram os efeitos da HCQ com ou sem azitromicina. Contudo, a gravidade da doença não foi mencionada pelos autores. Entre os 29 artigos, 3 eram ensaios clínicos randomizados (ECR), um era um ensaio não randomizado e 25 eram estudos observacionais, incluindo 10 com risco crítico de viés e 15 com risco grave ou moderado de viés. Depois de excluir estudos com risco crítico de viés, a metanálise incluiu 11.932 participantes para o grupo da HCQ, 8.081 para o grupo da HCQ com AZC, e 12.930 para o grupo controle. Após as análises, os pesquisadores observaram que a HCQ não foi significativamente associada à mortalidade: Risco Relativo agrupado RR = 0,83 (IC 95%: 0,65–1,06, *n* = 17 estudos) para todos os estudos e RR = 1,09 (IC 95%: 0,97–1,24, *n* = 3 estudos) para ECRs. A associação de HCQ com AZC foi associada a um aumento da mortalidade: RR = 1,27 (IC 95%: 1,04–1,54, *n* = 7 estudos). Os autores informaram que encontraram resultados semelhantes com uma metanálise bayesiana, tanto para a HCQ sozinha, quanto para a associação de HCQ + AZC. Diante dos achados, os autores destacaram que a HCQ isolada não foi associada à redução da mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19. Por outro lado, alertam que a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina aumentou significativamente a mortalidade. Em conclusão, os autores defendem que esta metanálise mostra que a HCQ isoladamente não é eficaz para o tratamento de pacientes com COVID-19 e que a combinação de HCQ e AZC aumenta o risco de mortalidade. Segundo os autores, esses dados apoiam as recomendações clínicas atuais, como as do Instituto Nacional de Saúde americano (NIH), que não recomendam o uso de HCQ sozinho ou em combinação com AZC para pacientes com COVID-19. Os autores defendem ainda que já existe um grande número de estudos que avaliaram a HCQ sozinha ou em combinação. Por fim, sugerem que não há necessidade de mais estudos avaliando esses fármacos, e informam que grandes ensaios clínicos, como o DisCoveRy e o Solidarity, já interromperam o tratamento com HCQ para pacientes com COVID-19.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR-2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 13 de 16 critérios foram atendidos. São limitações do estudos: os critérios para utilização de uma estratégia de busca abrangente foram parcialmente atendidos; não foi fornecida uma lista com os estudos excluídos, nem há justificativas para possíveis exclusões; o financiamento dos estudos individuais incluídos não foi declarado. Como limitações adicionais, os próprios autores reconhecem que foram incluídos pacientes com diferentes níveis de gravidade da COVID-19, uma vez que a maioria dos estudos não utilizou a mesma definição de gravidade da doença. Em adição, informam que um alto nível de heterogeneidade em relação à administração de HCQ (posologia, tempo entre a admissão hospitalar e administração do tratamento, etc.) foi observada, e que, em alguns estudos, esses dados não foram relatados. Por fim, destacam que alguns dos estudos incluídos tiveram qualidade de evidência muito baixa (dados ausentes, tamanho pequeno da amostra, viés de confusão, viés na classificação da intervenção e viés de seleção), e que os resultados dos ensaios clínicos European DisCoVeRy, e Solidarity (WHO) não foram incluídos, por não estarem ainda disponíveis.

REMDESIVIR, OSELTAMIVIR, FAVIPIRAVIR, DANOPREVIR, RITONAVIR, DARUNAVIR, BALOXAVIR MARBOXIL, AZVUDINA, TRIAZAVIRINA, UMIFENOVIR, LOPINAVIR

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ MALÁSIA

Este artigo revisou os antivirais com ação direta examinados para uso no tratamento de COVID-19. Foram incluídos relatos de casos, séries de casos, estudos observacionais e estudos randomizados controlados, totalizando 98 estudos, compreendendo 38 estudos publicados e 60 ensaios clínicos registrados. Dentre os antivirais de amplo espectro, o umifenovir foi examinado na profilaxia pós-exposição em um estudo piloto, houve redução da carga viral em 94% dos pacientes tratados em comparação com 53% no grupo controle. Os resultados de dois ECR sugeriram eficácia limitada considerando as taxas de recuperação semelhantes com os controles. Entre os inibidores de RNA polimerase dependente de RNA (RdRP), estão o fapiravir e o remdesivir. O favipiravir foi avaliado em um estudo preliminar, com 80 pacientes, pacientes tratados tiveram melhores resultados em termos de progressão da doença e depuração viral em comparação com aqueles tratados com lopinavir/ritonavir; dois ECR encontraram resultados promissores com recuperação de 7 dias e melhorias de sintomas, sem eventos adversos significativos. O favipiravir está sendo examinado em vários ensaios clínicos. Em relação ao remdesivir, um ECR incluiu 237 pacientes, o grupo tratado teve melhora clínica após 28 dias, tempo mais rápido para a melhora dos sintomas em comparação com o controle; outro ECR multicêntrico incluiu 1.107 pacientes tratados com remdesivir ou placebo por 10 dias, o tempo médio para a recuperação foi muito mais rápido no grupo tratado, com um número significativamente maior de pacientes que se recuperaram. Apesar disso, os efeitos adversos desses medicamentos ainda precisam ser esclarecidos, e mais ensaios clínicos estão em andamento. Sobre os inibidores de nucleosidase e neuroamidase, o oseltamivir foi incluído em vários ensaios clínicos, para avaliar sua eficácia sozinho ou em combinação com cloroquina e favipiravir, porém, em

razão da sua ação farmacológica, o papel desses medicamentos é limitado no manejo de COVID-19. Os inibidores da neuroamidase ribavirina e azvudina foram recomendados nos estágios iniciais da COVID-19, porém não há evidências que sugiram que a ribavirina, quando usada sozinha, ofereça qualquer benefício no tratamento. A terapia combinada de ribavirina, lopinavir/ritonavir e interferon beta-1b demonstrou alguns resultados positivos e precisaria ser mais explorada. No entanto, como a ribavirina causa toxicidade hematológica dose-dependente e é um conhecido teratógeno, a avaliação do risco-benefício do uso desse fármaco ainda não pôde ser determinada, no caso da COVID-19. Quanto aos inibidores de endonucleases ácidas, como o baloxavir marboxil, apenas um pequeno estudo clínico na China (ChiCTR2000029548) foi identificado na revisão atual, mas devido à pequena amostra, as implicações serão limitadas. Foram excluídos antibióticos e antimaláricos, em razão do papel limitado destes medicamentos no vírus e na prevenção de sua replicação. Os autores concluíram que embora alguns dos medicamentos pareçam promissores em pequenas séries de casos e relatos, são necessários mais ensaios clínicos em andamento para fornecer evidências de maior qualidade.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 6 de 13 critérios foram atendidos. Como a metanálise não foi aplicada, três critérios não puderam ser avaliados com a ferramenta AMSTAR 2. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão não incluíram os componentes do PICO (população, intervenção, comparador, resultado). Apesar do protocolo da revisão não ter sido registrado, os autores informaram os termos de busca e os critérios de inclusão e exclusão. A lista de estudos excluídos não foi disponibilizada. Os estudos incluídos na revisão não foram detalhados no formato PICO, as fontes de financiamento não foram mencionadas, assim como não foi avaliado risco de viés ou discutida a heterogeneidade dos estudos. Além disso, a avaliação da qualidade dos estudos foi subjetiva,e não foram utilizadas ferramentas padronizadas para análise.

TOCILIZUMABE; HIDROXICLOROQUINA; LOPINAVIR/ RITONAVIR; REMDESIVIR; AZITROMICINA; HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR; METILPREDNISOLONA

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ DIVERSOS PAÍSES

Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise, cujo objetivo principal foi avaliar a eficácia do medicamento Tocilizumabe no tratamento de pacientes com COVID-19 em estado grave. Após aplicação das estratégias de busca e dos critérios de inclusão e exclusão, os autores incluíram 10 estudos envolvendo 1.675 pacientes com o estado grave da doença. Destes, apenas um estudo foi ensaio clínico randomizado e controlado, enquanto os outros 9 tratavam-se de estudos de coorte retrospectiva. Esses estudos incluíram pacientes com idade média ≥ 52 anos, entre os quais 675 pacientes receberam tocilizumabe, enquanto 1.000 pacientes foram submetidos ao tratamento padrão, constituído principalmente por hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, remdesivir, azitromicina, heparina de baixo peso molecular e/ou metilprednisolona. O resultado da metanálise revelou uma diferença significativa na mortalidade entre o grupo tocilizumabe (132/675, 19,5%) e o grupo

controle (283/1000, 28,3%) no modelo de efeito fixo (OR, 0,47; 95% Cl, 0,36–0,60; $p < 0,00001$), sugerindo eficácia do tratamento com tocilizumab para COVID-19 grave. No entanto, houve uma alta heterogeneidade (I2 = 74%, $p < 0,0001$). Concluindo, os autores afirmam esta ser a primeira metanálise que demonstra a eficácia do tratamento com tocilizumabe em pacientes graves com COVID-19.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 8 de 16 critérios foram atendidos. As limitações encontradas no estudo foram: a pesquisa e os critérios de inclusão da revisão não incluíram todos os componentes do acrônimo "PICO"; não houve registro prévio do protocolo antes da realização da revisão; os autores não explicaram como foi feita a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão; não foi providenciada uma lista dos estudos excluídos, nem justificativas para possíveis exclusões; os autores não usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão; os autores não avaliaram o impacto potencial do RoB em estudos individuais sobre os resultados da metanálise; os autores não forneceram uma explicação satisfatória ou discutiram as heterogeneidade observada nos resultados.

ZINCO

REVISÃO SISTEMÁTICA RÁPIDA \ *AUSTRÁLIA*

De acordo com os autores deste estudo, a pandemia global de COVID-19 levou a uma busca urgente por intervenções para prevenir e tratar a infecção por SARS-CoV-2. Alertam que o maior risco de infecção e resultados adversos coincidem com populações com doenças crônicas e idosos que correm o risco de possuir deficiência de zinco. Defendem que, por meio de vários mecanismos, o zinco pode prevenir, reduzir a gravidade e a duração dos sintomas da COVID-19. Neste sentido, os autores conduziram uma revisão rápida com o objetivo de avaliar os efeitos do zinco na incidência, duração e gravidade das infecções agudas do trato respiratório superior ou inferior causadas pelo SARS-CoV-2 em pessoas de qualquer idade e em qualquer concentração de zinco, quando usado como um suplemento preventivo ou como tratamento. Oito bancos de dados (um chinês) e quatro registros de ensaios clínicos (um chinês) foram utilizados para selecionar ensaios clínicos randomizados (ECRs) e quase-randomizados, que avaliaram o zinco sozinho ou como adjuvante, comparado a placebo ou controles ativos, na prevenção e/ou tratamento de SARS-CoV-2, outros coronavírus ou infecções relacionadas. Como resultados, os autores informaram que, de 1.627 registros encontrados, 118 publicações (35 em chinês e 83 em inglês) atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados para compor esta revisão. Desses 118 estudos, 32 eram sobre prevenção, 78 sobre tratamento e 8 sobre ambos. Quatro ECRs específicos para SARS-CoV-2 estão em andamento; dois estão investigando o zinco para prevenção e dois para tratamento. Em 7 de julho de 2020, nenhum resultado estava disponível. Uma ampla gama de formas de zinco, incluindo spray nasal/gel, pastilhas, líquido, comprimidos e intramuscular foram investigados. Segundo os autores, atualmente, a evidência indireta sugere que o zinco pode reduzir potencialmente o risco, a duração e a gravidade das infecções por SARS-CoV-2, particularmente para populações em risco de deficiência de zinco, incluindo pessoas com comorbidades crônicas e idosos. Contudo, alertam que as evidências diretas para determinar se

o zinco é eficaz para a prevenção ou o tratamento da SARS-CoV-2 estão pendentes. Nesse ínterim, defendem que avaliar o status do zinco de pessoas com doenças crônicas e adultos mais velhos, como parte de uma investigação clínica de SARS-CoV-2, é razoável, pois ambos os grupos têm um risco maior de deficiência/insuficiência de zinco e desfechos piores de COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR-2: a measurement tool to assess systematic reviews*, 5 de 16 critérios foram atendidos. Como a metanálise não foi realizada, três critérios não puderam ser avaliados com a ferramenta AMSTAR 2. São limitações dos estudos: a questão da pesquisa e os critérios de inclusão da revisão não incluíram todos os componentes do acrônimo "PICO"; os critérios para utilização de uma estratégia de busca abrangente foram parcialmente atendidos; a seleção dos estudos e a extração dos dados não foi realizada por pares; não foi fornecida uma lista com os estudos excluídos, nem há justificativas para possíveis exclusões; o financiamento dos estudos individuais incluídos não foi declarado; os autores não forneceram uma explicação satisfatória ou discutiram a heterogeneidade observada nos resultados, os autores não relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão.

CORTICOSTEROIDES

REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE \ *DIVERSOS PAÍSES*

Trata-se de uma metanálise que reuniu dados de 7 ensaios clínicos randomizados que avaliaram a eficácia dos corticosteroides em pacientes em estado crítico com COVID-19. Os ensaios foram conduzidos em 12 países de 26 de fevereiro de 2020 a 9 de junho de 2020, e a data de acompanhamento final foi 6 de julho de 2020. Nos ensaios avaliados, os pacientes foram randomizados para receber dexametasona sistêmica, hidrocortisona ou metilprednisolona (678 pacientes) ou para receber os cuidados habituais ou placebo (1.025 pacientes). O desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas 28 dias após a randomização. Um desfecho secundário foi evento adverso grave definido pelo investigador. Assim, um total de 1.703 pacientes (idade mediana, 60 anos [intervalo interquartil, 52–68 anos]; 488 [29%] mulheres) foram incluídos na análise. O risco de viés foi avaliado como "baixo" para 6 dos 7 resultados de mortalidade e como "algumas preocupações" em 1 ensaio devido ao método de randomização. Cinco ensaios relataram mortalidade em 28 dias, 1 ensaio em 21 dias e 1 ensaio em 30 dias. Houve pouca inconsistência entre os resultados do ensaio (I_2 = 15,6%; p = 0,31 para heterogeneidade) e o resumo OR foi de 0,70 (IC de 95%, 0,48–1,01; p = 0,053) com base na metanálise de efeitos aleatórios. O resumo de efeito fixo OR para a associação com mortalidade foi de 0,64 (IC 95%, 0,50–0,82; p < 0,001) para dexametasona em comparação com o tratamento usual ou placebo (3 ensaios, 1282 pacientes e 527 mortes), o OR foi 0,69 (IC de 95%, 0,43–1,12; p = 0,13) para hidrocortisona (3 ensaios, 374 pacientes e 94 mortes), e o OR foi de 0,91 (IC de 95%, 0,29–2,87; p = 0,87) para metilprednisolona (1 ensaio, 47 pacientes e 26 mortes). Entre os 6 estudos que relataram eventos adversos graves, 64 eventos ocorreram entre 354 pacientes randomizados para corticosteroides e 80 eventos ocorreram entre 342 pacientes randomizados para tratamento usual ou placebo. Assim, os autores concluem por meio desta metanálise de ensaios clínicos de pacientes criticamente enfermos com COVID-19, que a administração de corticosteroides sistêmicos, em comparação com o tratamento usual ou placebo, foi associada a uma mortalidade mais baixa em 28 dias.[13]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

Apesar de se tratar somente de metanálise, o artigo foi avaliado com a ferramenta *AMSTAR-2: a measurement tool to assess systematic reviews*,com 11 de 16 critérios atendidos. São limitações do estudo: os autores não apresentaram uma lista dos estudos excluídos e o motivo da sua exclusão, os estudos avaliados não foram descritos em detalhes, assim como o financiamento desses estudos. Foram feitas análises do risco de viés e heterogeneidade na metanálise. Porém, devido a não realização da revisão sistemática, esses critérios não foram contemplados.

IVERMECTINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *EGITO*

Nesse ensaio clínico randomizado, os autores avaliaram o efeito do uso profilático de ivermectina (IVM) em familiares de pacientes confirmados com COVID-19. Os familiares (n = 304) de 76 pacientes COVID-19 positivos foram randomizados para o recebimento profilático de IVM. A dosagem foi de 15, 18 ou 24 mg, dependendo do peso dos pacientes, uma vez no dia 1 e uma vez no dia 3. O braço IVM foi composto por 203 familiares que tiveram contato com 52 casos confirmados. Destes, 52,2% eram do sexo masculino, a média de idade foi de 39,75 (± 14,93) anos e 76,8% relataram não ter comorbidades. O braço não tratado com IVM foi composto por 101 familiares que tiveram contato com 24 casos confirmados. Destes, 49,5% eram homens, a idade média foi de 37,69 (± 16,95) anos e 74,3% dos avaliados não tinham comorbidades. Houve correlação linear insignificante entre o tempo de contato em dias e número de contatos que desenvolveram a COVID-19. O número de contatos que desenvolveram COVID-19 foi insignificante quando comparadas as exposições aos familiares confirmados que necessitaram de hospitalização e os que ficaram em casa [2,14 (DP ± 1,35) versus 2,07 (DP ± 2,26), p = 0,280, respectivamente]. No braço IVM, 15 contatos (7,4%) desenvolveram COVID-19 em comparação com 59 (58,4%) no braço sem intervenção (p < 0,001). Quanto aos efeitos colaterais da IVM, foram relatados em 11 (5,4%) contatos: diarreia (1,5%), náuseas (1%), fadiga (1%), sonolência (0,5%), dor abdominal (0,5%), azia (0,5%), formigamento e dormência (0,5%) e sensação de queimação (0,5%). Não há discussão e conclusões nesse estudo.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, não é possível mensurar o risco de viés do estudo. 1. Geração da sequência aleatória: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 2. Ocultação de alocação: informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 3. Cegamento de participantes e profissionais: O estudo não relata esta informação (risco de viés incerto). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: o estudo não relata esta informação (risco de viés incerto). 5. Desfechos incompletos: relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (risco de viés incerto). 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe (risco de viés incerto). Vale ressaltar que esse estudo ainda não foi publicado, nem base pré-print, e também não foi avaliado por pares.

LOPINAVIR/RITONAVIR, HIDROXICLOROQUINA, AZITROMICINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ IRÃ

Trata-se de um ensaio clínico aberto, randomizado realizado em pacientes com COVID-19 confirmados laboratorialmente para avaliar a segurança e eficácia da azitromicina. Para isso, 55 pacientes foram alocados no grupo controle, que recebeu hidroxicloroquina (HCQ, 400 mg) e lopinavir/ritonavir (Lop/R, 400/100 mg) e foram comparados com os 56 pacientes do grupo de caso que, além do mesmo regime, também receberam azitromicina (AZI, 500 mg). Em ambos os grupos, todos os medicamentos foram administrados por 5 dias, com início na admissão hospitalar, porém não é mencionado o tempo de duração dos sintomas. Pacientes com doença cardíaca prévia foram excluídos do estudo. Além disso, os pacientes do grupo de caso foram avaliados quanto ao risco de arritmia cardíaca com base na avaliação de risco do *American College of Cardiology* (ACC). Os principais desfechos foram: sinais vitais, taxa de SpO_2, duração da hospitalização, necessidade e tempo de internação na unidade de terapia intensiva (UTI), taxas de mortalidade e resultados do acompanhamento de 30 dias após a alta. A idade média e sexo não foram significativamente diferentes entre os dois braços (p = 0,70 e 0,387, respectivamente). Na alta hospitalar, os níveis de SpO2 foram significativamente maiores (93,95% *vs.* 92,40%, p = 0,030) e a taxa de respiração foi significativamente menor (15,85 *vs.* 17,42 respirações por minuto, p = 0,010) no grupo caso. A duração da hospitalização no grupo caso foi significativamente menor do que no controle (4,61 ± 2,59 *vs.* 5,96 ± 3,21 dias, p = 0,02). Dois pacientes no caso e sete pacientes nos grupos controle necessitaram de internação na UTI, o que não apresentou significância estatística (3,5% *vs.* 12,7% respectivamente, p = 0,07). A diferença entre o tempo médio de internação na UTI não foi significativa entre os grupos (5,00 ± 0,001 *vs.* 4,43 ± 2,99 dias, p = 0,157). Três pacientes no grupo de controle foram intubados durante o curso da admissão versus nenhum paciente no grupo de caso; que foi estatisticamente insignificante (p = 0,118). Houve uma mortalidade no grupo de controle e nenhuma mortalidade no grupo de caso; esta diferença foi insignificante (p = 0,495). Nenhum paciente em nenhum dos grupos apresentou arritmia cardíaca ou prolongamento QTc. Os autores concluem que os pacientes que receberam AZI associada ao esquema de HCQ com Lop/R apresentaram melhor estado geral, indicando que a combinação de HCQ+AZI pode ser benéfica para indivíduos que tenham um risco muito baixo de arritmias cardíacas.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo tem risco de viés alto a incerto. 1. Geração da sequência aleatória: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 2. Ocultação de alocação: informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 3. Cegamento de participantes e profissionais: estudo aberto (alto risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: o estudo não relata esta informação (risco de viés incerto). 5. Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: risco de viés incerto. 7. Outras fontes de viés: Informação insuficiente para avaliar se um importante risco de viés existe (risco de viés incerto).

CÉLULAS TRONCO MESENQUIMAIS

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ CHINA

Trata-se de um ensaio clínico de fase 1 controlado, não randomizado, paralelo, para avaliar a segurança de infusões de células-tronco mesenquimais derivadas do cordão umbilical humano (CTM-UC) no tratamento de pacientes com COVID-19 moderada e grave. O estudo envolveu 18 pacientes hospitalizados com COVID-19 (*n* = 9 para cada grupo). O grupo de tratamento recebeu três ciclos de infusão intravenosa de UC-MSCs (3×10^7 células por infusão) nos dias 0, 3 e 6. Ambos os grupos receberam regimes de tratamento padrão para a COVID-19, porém estes não foram especificados. Foram analisados eventos adversos, duração dos sintomas clínicos, parâmetros laboratoriais, tempo de hospitalização, imagens seriadas de tomografia computadorizada (TC) de tórax, dinâmica de citocinas e anticorpos IgG e IgM anti-SARS-CoV-2. A duração do início dos primeiros sintomas até a admissão hospitalar no grupo de tratamento UC-MSCs variou do dia 3 ao 15; no grupo de controle variou do dia 4 ao 11. Não foram observados eventos adversos graves associados à infusão de UC-MSCs. Dois pacientes que receberam UC-MSCs desenvolveram rubor facial transitório e febre, e um paciente desenvolveu hipóxia transitória 12 horas após a transfusão de UC-MSCs. Durante o período de acompanhamento, todos os 18 pacientes se recuperaram e receberam alta hospitalar. A duração da admissão até a alta no grupo tratado e no grupo controle foi a mesma (20,00 *vs.* 23,00 dias, *p* = 0,306). Durante a hospitalização, um paciente no grupo de tratamento UC-MSCs precisou de ventilação mecânica por 1 dia e um paciente apresentou falta de ar. No grupo controle, quatro pacientes necessitaram de ventilação mecânica e cinco pacientes apresentaram dispneia. Os testes de anticorpos IgM anti-SARS-CoV-2 foram positivos para todos os pacientes, os parâmetros laboratoriais melhoraram em ambos os grupos. A tomografia computadorizada indicou que os pacientes do grupo tratado apresentaram absorção completa de alterações patológicas pulmonares, o que não aconteceu em todos os pacientes do grupo controle. Os autores concluem que a infusão intravenosa de UC-MSCs em pacientes com COVID-19 moderado e grave é segura e bem tolerada. Ensaios clínicos randomizados de fase 2/3, controlados, duplo-cegos com acompanhamento de longo prazo são necessários para avaliar o uso terapêutico de UC-MSCs para reduzir as mortes e melhorar os resultados do tratamento de longo prazo em pacientes com COVID-19 grave.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (experimental studies)*, 9 de 9 critérios foram atendidos. Uma limitação do estudo é o pequeno tamanho amostral.

PLASMA CONVALESCENTE

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ ESPANHA

Este artigo traz os resultados de um ensaio clínico randomizado (ECR) multicêntrico (ConPlas-19, NCT04345523) sobre uso de plasma convalescente (PC) em pacientes hospitalizados com COVID-19. Todos os pacientes receberam tratamento padrão, incluindo o uso *off-label* de medicamentos, e foram

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

randomizados 1:1 para receber uma dose (250–300 mL) de PC de doadores com IgG anti-SARS-CoV-2. O desfecho primário foi a proporção de pacientes nas categorias 5) hospitalizados, em ventilação não invasiva ou em uso de dispositivos de oxigênio de alto fluxo; 6) hospitalizados, ou em ventilação mecânica invasiva ou ECMO; e 7) óbito no dia 15 do estudo. O ensaio foi planejado para incluir 278 pacientes, mas foi interrompido devido à queda no recrutamento relacionada ao controle da pandemia. Dos 81 pacientes randomizados, não houve progressão para ventilação mecânica ou morte entre os 38 pacientes que receberam PC *vs.* 6 de 43 pacientes (14%) que progrediram para ventilação no braço controle (p = 0,057, não significativo). A taxa de mortalidade foi de 0% *vs.* 9,3% nos dias 15 e 29 para os grupos intervenção e controle, respectivamente (*log-rank* p = 0,056). Em relação aos desfechos secundários,não houve diferença significativa entre os grupos, assim como na sobrevida global (p = 0,06). Os pacientes apresentavam um tempo mediano de 8 dias (IQR, 6–9) de sintomas e 49,4% deles eram positivos para COVID-19 (IgG). Dezesseis eventos adversos graves ou de grau 3–4 foram relatados em 13 pacientes, 6 no grupo CP e 7 no grupo SOC. Os autores concluíram que o PC parece ser seguro em pacientes com COVID-19 hospitalizados que não requerem dispositivos de oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica, e pode reduzir a probabilidade de deterioração clínica, admissão na UTI ou morte nestes pacientes. Apesar disso, recomendações formais sobre a eficácia do tratamento não podem ser extraídas a partir das evidências atualmente disponíveis, incluindo este ECR.[17]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresentou alto risco de viés. 1. Geração da sequência aleatória: risco de viés incerto, as informações sobre o processo de geração da sequência aleatória foram insuficientes para permitir julgamento. 2. Ocultação de alocação: risco de viés incerto. A informação sobre o processo de geração da sequência aleatória foi insuficiente para permitir julgamento, apesar dos autores mencionarem que houve ocultação. 3. Cegamento de participantes e profissionais: baixo risco de viés. Os autores informaram que não houve cegamento, mas a ocultação de alocação minimizou este viés. 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: risco de viés incerto. O estudo não relata esta informação. 5. Desfechos incompletos: baixo risco de viés. Não houve perda de dados dos desfechos. 6. Relato de desfecho seletivo: baixo risco de viés. O protocolo do estudo não está disponível, mas está claro que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados. 7. Outras fontes de viés: alto risco de viés. O ensaio recrutou um número menor que o esperado de pacientes, o que afeta o poder do estudo. Este artigo é uma pré-impressão, ainda não foi aprovado para publicação em revista revisado por pares.

INTERFERON β-1B

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ IRÃ

Nesse ensaio clínico randomizado, aberto e de centro único, os autores avaliaram a eficácia e segurança da terapia com interferon (IFN) β-1b no tratamento de pacientes com COVID-19 grave. Os pacientes atribuídos aleatoriamente (1: 1) nos grupos tratamento e controle, receberam 250 mcg de

IFN β-1b em dias alternados por duas semanas consecutivas mais tratamento padrão (braço IFN β-1b) ou apenas tratamento padrão com lopinavir/ritonavir (400/100 mg duas vezes ao dia) ou atazanavir/ritonavir (300/100 mg diários) mais hidroxicloroquina (400 mg duas vezes ao dia no primeiro dia e, em seguida, 200 mg duas vezes ao dia por 7 a 10 dias) (braço controle). O tempo mediano para melhora clínica no grupo IFN foi significativamente mais curto do que o grupo de controle [9 (IQR 6–10) *vs.* 11 (IQR 9–15) dias, $p = 0,002$, respectivamente. A taxa de alta nos grupos IFN e controle no dia 7 foi de 15,15% e 6,06%, respectivamente (OR = 2,76; IC 95%: 0,49–15,42, $p = 0,21$). No dia 14, a taxa de alta foi de 78,79% e 54,55% nos braços IFN e controle, respectivamente (OR = 3,09; IC 95%: 1,05–9,11, $p = 0,03$). Já no dia 28, 93,94% dos pacientes do grupo IFN receberam alta em comparação com 81,82% do grupo controle (OR = 3,44; IC 95%: 0,64–18,5, $p = 0,12$). Um total de 47 e 62 eventos adversos comuns foram registrados durante o período do estudo nos grupos IFN e controle, respectivamente. Além disso, o número de eventos adversos graves foi 9 no grupo IFN e 24 no grupo de controle. Os autores concluíram que o tratamento com IFN β-1b foi eficaz em encurtar o tempo para melhora clínica sem eventos adversos graves em pacientes com COVID-19 grave. Outros ensaios clínicos randomizados são necessários para confirmar esses achados.[18]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado. 1. Geração da sequência aleatória: randomização de bloco permutado (baixo risco de viés). 2. Ocultação de alocação: informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento (alto risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento (alto risco de viés). 5. Desfechos incompletos: Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: O estudo parece estar livre de outras fontes de viés (baixo risco de viés).

CÉLULAS TRONCO MESEQUIMAIS

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Trata-se de um ensaio clínico aberto, randomizado e controlado, conduzido no Hospital Huangshi em Hubei, China. O objetivo foi avaliar se a infusão de células-tronco mesenquimais de cordão umbilical humano (hUC-MSC) pode ser eficaz e segura para o tratamento de COVID-19 grave. Para isso, 41 pacientes com COVID-19 grave foram divididos aleatoriamente em 2 grupos: o grupo de tratamento padrão ($n = 29$) e o grupo de tratamento padrão mais infusão de hUC-MSC ($n = 12$).

Os desfechos clínicos primários incluíram a incidência de progressão de doença grave para crítica e o tempo para uma melhora clínica ou alta hospitalar. Nenhum paciente teve uma progressão de doença grave para crítica no hUC-MSC, enquanto 4 pacientes no grupo de controle deterioraram para condição crítica e receberam ventilação invasiva. Nenhum paciente foi a óbito no grupo huC-MSC, enquanto 3 morreram no grupo controle, sendo a taxa de mortalidade em 28 dias de 10,34%. O tempo para melhora clínica no grupo de tratamento com hUC-MSC foi menor do que no grupo de controle (mediana, 9,0 dias no grupo hUC-MSC *vs.* 14,0 dias no grupo de controle, p = 0,006). Os sintomas clínicos de fraqueza e fadiga, falta de ar e baixa saturação de oxigênio melhoraram obviamente a partir do terceiro dia da infusão de células-tronco e alcançaram uma diferença significativa no dia 7. Além disso, as concentrações de proteína C-reativa e IL-6 foram significativamente mais baixas a partir do terceiro dia da infusão e a absorção da inflamação pulmonar, avaliada por tomografia, foi significativamente mais rápida no grupo hUC-MSC do que no grupo controle. Assim, os autores concluem que o transplante intravenoso de hUC-MSCs é um método seguro e eficaz que pode ser considerado uma opção de tratamento de salvamento e prioridade para COVID-19 grave.[19]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés alto. 1. Geração da sequência aleatória: Informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento. (risco de viés incerto). 2. Ocultação de alocação: informação insuficiente sobre o processo de geração da sequência aleatória para permitir julgamento (risco de viés incerto). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Estudo não cego ou cegamento incompleto, e o desfecho é susceptível de ser influenciado pela falta de cegamento (alto risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Não houve avaliação cega dos desfechos, e os desfechos avaliados são influenciáveis pela falta de cegamento (alto risco de viés). 5. Desfechos incompletos: Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: Informação insuficiente para permitir julgamento (alto risco de viés). 7. Outras fontes de viés: O estudo parece estar livre de outras fontes de viés (baixo risco de viés).

DEXAMETASONA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *BRASIL*

O objetivo deste estudo foi determinar se a dexametasona intravenosa aumenta o número de dias sem ventilação entre pacientes com SDRA associada a COVID-19. Foram recrutados pacientes com COVID-19 e SDRA moderada a grave, de acordo com a definição de Berlim, de 41 unidades de terapia intensiva (UTI) no Brasil, entre 17 de abril e 23 de junho de 2020. Os pacientes receberam 10 mg/dia ou 20 mg/dia de dexametasona por 5 dias ou até receberem alta da UTI, mais cuidado padrão (n = 151) ou só cuidado padrão (n = 148). O desfecho primário foi dias sem ventilação durante os primeiros 28 dias de COVID-19, definidos como estar vivo e sem ventilação mecânica. Os desfechos secundários foram mortalidade por todas as causas em 28 dias, estado clínico dos pacientes no dia 15 usando

uma escala ordinal de 6 pontos (variando de 1, não hospitalizado a 6, óbito), dias sem UTI durante os primeiros 28 dias, ventilação mecânica duração em 28 dias e pontuações de avaliação de falha de órgão sequencial (SOFA) (variação, 0–24, com pontuações mais altas indicando maior disfunção orgânica) em 48 horas, 72 horas e 7 dias. Um total de 299 pacientes (idade média [DP], 61 [14] anos; 37% mulheres) foram inscritos e todos completaram o acompanhamento. Os pacientes randomizados para o grupo de dexametasona tiveram uma média de 6,6 dias sem ventilação (IC 95%, 5,0–8,2) durante os primeiros 28 dias *vs.* 4,0 dias sem ventilação (IC 95%, 2,9–5,4) no grupo de tratamento padrão (diferença, 2,26; IC 95%, 0,2–4,38; P = 0,04). Em 7 dias, os pacientes no grupo de dexametasona tiveram uma pontuação SOFA média de 6,1 (IC de 95%, 5,5–6,7) *vs.* 7,5 (IC de 95%, 6,9–8,1) no grupo de tratamento padrão (diferença, -1,16; IC de 95%, -1,94 a -0,38; p = 0,004). Não houve diferença significativa nos resultados secundários pré-especificados de mortalidade por todas as causas em 28 dias, dias sem UTI durante os primeiros 28 dias, duração da ventilação mecânica em 28 dias ou a escala ordinal de 6 pontos em 15 dias. Trinta e três pacientes (21,9%) no grupo de dexametasona *vs.* 43 (29,1%) no grupo de tratamento padrão apresentaram infecções secundárias, 47 (31,1%) *vs.* 42 (28,3%) necessitaram de insulina para controle de glicose e 5 (3,3%) *vs.* 9 (6,1%) experimentaram outros eventos adversos graves. Segundo os autores, o uso de dexametasona intravenosa mais o tratamento padrão em comparação com o tratamento padrão sozinho em pacientes com COVID-19 e SDRA moderada ou grave, resultou em um aumento significativo no número de dias sem ventilação (dias de vida e sem ventilação mecânica) mais de 28 dias.[20]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo possui risco de viés baixo a moderado. 1. Geração da sequência aleatória: Geração de números randômicos por computador (risco de viés baixo); 2. Ocultação de alocação: Ocultação de alocação por uma central (risco de viés baixo); 3. Cegamento de participantes e profissionais: Estudo não cego e os autores não garantem que o desfecho não se altera pela falta de cegamento (risco de viés incerto); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Não cegamento da avaliação dos desfechos e os autores não garantem que os desfechos não podem ser influenciados pela falta de cegamento; (risco de viés incerto); 5. Desfechos incompletos: Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos (risco de viés baixo); 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto (risco de viés baixo); 7. Outras fontes de viés: Teve algum outro problema – 35% dos pacientes do grupo controle receberam corticosteroides durante o tratamento (risco de viés alto).

CALCIFEDIOL

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *ESPANHA*

Este artigo apresentou os resultados de um ensaio clínico piloto randomizado, aberto, duplo-cego, em paralelo, realizado em um hospital universitário da Espanha, com o objetivo de avaliar a eficácia clínica do tratamento de pacientes hospitalizados por COVID-19 com calcifediol (25-hidroxivitamina D3) em estágios iniciais. Os desfechos avaliados foram a redução na admissão em UTI e morte. Foram incluídos 76 pacientes hospitalizados com infecção por COVID-19, com quadro clínico de infecção respiratória aguda, confirmado por padrão radiográfico de pneumonia viral e por PCR positivo para SARS-CoV-2 com escala de gravidade CURB65 (recomendando internação em caso de pontuação total > 1). Todos os pacientes receberam uma combinação de hidroxicloroquina (HCQ) 400 mg a cada 12 horas no primeiro dia e 200 mg a cada 12 h durante os 5 dias seguintes, azitromicina (AZI) 500 mg por via oral, por 5 dias. Nos pacientes com pneumonia e pontuação NEWS ≥ 5, foi adicionado a HCQ e AZI, ceftriaxona 2 g por via IV a cada 24 h por 5 dias. O tratamento foi alocado em uma proporção de 2 CAL: 1 sem CAL (controles), no dia da admissão por via oral 0,532 mg, e nos dias 3 e 7 foi administrado 0,266 mg, depois disso, foram administradas doses semanais até a alta ou admissão na UTI. Dos 50 pacientes tratados com CAL, um necessitou de admissão na UTI (2%), *vs.* 13 (50%) dos 26 pacientes não tratados, $p < 0,001$. O tratamento com CAL se mostrou protetor para internação em UTI (OR: 0,02,; IC 95% 0,002–0,17) na análise univariável. Na análise mutilvariável a OR para internação em UTI no grupo tratamento *vs.* controle ajustado por hipertensão e diabetes, foi 0,03 (IC 95%: 0,003–0,25). Dos 13 pacientes admitidos na UTI no grupo não tratado, dois morreram e os 11 restantes receberam alta, assim como os 13 não internados na UTI. Os autores concluíram que o estudo piloto demonstrou que a administração de uma alta dose de CAL ou 25-hidroxivitamina D, reduziu significativamente a necessidade de tratamento em UTI de pacientes que requerem hospitalização devido à COVID-19. Apesar da aparente redução da gravidade da doença, os autores reforçaram que estudos maiores com grupos adequadamente combinados serão necessários para mostrar uma resposta definitiva.[21]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresentou baixo risco de viés. 1. Geração da sequência aleatória: baixo risco de viés, foi realizada randomização eletrônica por estatísticos do hospital no dia da admissão. 2. Ocultação de alocação: risco de viés incerto. A informação sobre o processo de geração da sequência aleatória foi insuficiente para permitir julgamento. 3. Cegamento de participantes e profissionais: baixo risco de viés. A lista estava acessível apenas para especialistas não mascarados no estudo. 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: baixo risco de viés. Os dados dos pacientes foram registrados no prontuário eletrônico do hospital, com acesso cego pelos técnicos coletores de dados e pelo estatístico que realizou o estudo. 5. Desfechos incompletos: baixo risco de viés. Não houve perda de dados dos desfechos. 6. Relato de desfecho seletivo: baixo risco de viés, os resultados publicados incluíram todos os desfechos desejados. 7. Outras fontes de viés: baixo risco de viés, o estudo parece estar livre de outras fontes de viés.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

HIDROCORTISONA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ FRANÇA

Nesse ensaio clínico randomizado, duplo-cego e multicêntrico, os autores avaliaram o efeito da hidrocortisona no tratamento de pacientes internados em UTI com insuficiência respiratória aguda relacionada à COVID-19. Para isso, 149 pacientes foram randomizados entre os grupos tratamento (*n* = 76) e controle (*n* = 73). No braço tratamento, os pacientes receberam infusões intravenosas de hidrocortisona na dosagem inicial de 200mg por dia, durante sete dias, seguido de 100 mg por dia por mais quatro dias e por fim, 50 mg por dia por mais três dias. No grupo controle foi administrado solução salina nas mesmas dosagens e intervalos de tempo do grupo tratamento. Não houve diferença entre os grupos quanto aos dados demográficos, histórico médico, dados clínicos e laboratoriais na admissão, escores de avaliação de gravidade de quadros clínicos e tratamentos concomitantes. A falha no tratamento (morte ou dependência persistente de ventilação mecânica ou oxigenoterapia de alto fluxo) no dia 21 ocorreu em 32 de 76 pacientes (42,1%) no grupo hidrocortisona em comparação com 37 de 73 (50,7%) no grupo placebo (diferença de proporções –8,6% [IC 95%, –24,9% a 7,7%], *p* = 0,29). A proporção de pacientes ainda ventilados no dia 21 foi de 22,7% no grupo de hidrocortisona versus 23,3% no grupo placebo. No grupo de hidrocortisona, 57,3% dos pacientes receberam alta da UTI no dia 21, contra 43,8% no grupo placebo. A proporção de pacientes que morreram não diferiu significativamente entre os dois grupos (14,7% no grupo tratamento e 27,4% no grupo de placebo; diferença de proporção, –12,7% [IC 95%, –25,7% a 0,3%]; *p* = 0,06). Os autores concluíram que o tratamento com hidrocortisona em pacientes com COVID-19 e insuficiência respiratória aguda não demonstrou diferença na mortalidade ou necessidade de suporte respiratório quando comparado ao uso de placebo. No entanto, o estudo foi interrompido precocemente e talvez os dados não sejam conclusivos.[22]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta risco de viés de baixo a moderado. 1. Geração da sequência aleatória: Geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés). 2. Ocultação de alocação: Ocultação de alocação por uma central (baixo risco de viés). 3. Cegamento de participantes e profissionais: Cegamento de participantes e profissionais assegurado (baixo risco de viés). 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Informação insuficiente para julgar como alto risco e baixo risco de viés (risco de viés incerto). 5. Desfechos incompletos: Perda de dados foi balanceada entre os grupos, com razões semelhantes para perda dos dados entre os grupos (baixo risco de viés). 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés). 7. Outras fontes de viés: Alto risco relacionado ao delineamento específico do estudo (alto risco de viés).

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

HIDROCORTISONA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Neste artigo, os autores descrevem os efeitos da hidrocortisona em pacientes gravemente enfermos com COVID-19, inscritos no ensaio clínico REMAP-CAP, um estudo internacional em andamento, multicêntrico e aberto, que combina características de um ensaio de plataforma adaptável com um ensaio clínico pragmático, para determinar as melhores estratégias de tratamento de pacientes com pneumonia grave, em ambientes pandêmicos e não-pandêmicos. Neste ensaio, entre 9 de março e 17 de junho de 2020, 614 pacientes adultos admitidos em UTI, com suspeita ou confirmação de COVID-19, foram incluídos e randomizados para receber, pelo menos, 1 intervenção alternativa, que incluía o uso de antiviral, modulação imunológica direcionada, imunoglobulina, terapia de anticoagulação ou corticoterapia. Destes 614 pacientes, 384 foram randomizados para intervenções abertas no domínio dos corticosteroides, da seguinte forma: 137 receberam uma dose fixa de hidrocortisona intravenosa (50 mg, a cada 6 horas, por 7 dias), 146 receberam hidrocortisona intravenosa (50 mg, a cada 6 horas, durante estado de choque, por até 28 dias), e por fim, 101 pacientes não receberam nenhuma dose de hidrocortisona. O desfecho primário avaliado foi o nº de dias sem necessidade de suporte respiratório e cardiovascular dentro de 21 dias. O estado de choque foi definido como a necessidade de infusão de vasopressor intravenoso para o tratamento de choque presumido devido à COVID-19, e não à hipovolemia não tratada ou consequências secundárias de outras terapias (por exemplo, agentes de sedação). Foi informado que 379 pacientes (99%) completaram o estudo e foram incluídos na análise. A média de idade para os 3 grupos variou entre 59,5 e 60,4 anos; a maioria dos pacientes era do sexo masculino (variação, 70,6% –71,5%); o índice de massa corporal médio variou entre 29,7 e 30,9; e os pacientes em ventilação mecânica variaram entre 50,0% e 63,5%. Para os grupos de dose fixa, dependente de choque e sem hidrocortisona, respectivamente, a mediana dos dias sem suporte vital foi 0 (IQR, –1 a 15), 0 (IQR, –1 a 13) e 0 (–1 a 11) dias (composto de taxas de mortalidade de 30%, 26% e 33% e 11,5, 9,5 e 6 dias medianos sem suporte vital entre os sobreviventes). Em relação ao grupo que não recebeu hidrocortisona, os *odds ratio*s medianos ajustados do modelo primário foram 1,43 (Intervalo de Credibilidade [CrI] 95%, 0,91–2,27) e 1,22 (95% CrI, 0,76–1,94) para os grupos de dose fixa e de dose dependente de choque, respectivamente, resultando em 93% e 80% de probabilidade de superioridade destas intervenções, em relação ao grupo não tratado. Eventos adversos graves foram relatados em 4 (3%), 5 (3%) e 1 (1%) pacientes nos grupos de dose fixa, dependente de choque e sem hidrocortisona, respectivamente. Diante dos achados, os autores concluíram que, entre os pacientes com COVID-19 grave, o tratamento com um curso de dose fixa de hidrocortisona (50 mg, a cada 6 horas, por 7 dias) ou o uso de doses de hidrocortisona dependente de estado de choque (50 mg, a cada 6 horas, por até 28 dias), em comparação com o não uso de hidrocortisona, resultou em 93% e 80% de probabilidade de superioridade destas intervenções, em relação ao nº de dias sem necessidade de suporte vital dentro de 21 dias. No entanto, os autores destacaram que, uma vez que o estudo RECOVERY relatou benefícios em pacientes semelhantes aos inscritos neste ensaio, usando um corticosteroide (dexametasona) com um efeito glicocorticoide semelhante a hidrocortisona, os pesquisadores do ensaio REMAP-CAP decidiram interromper precocemente o estudo. Por esta razão, informaram que nenhuma estratégia de tratamento com hidrocortisona atendeu aos critérios pré-especificados de superioridade estatística, impedindo conclusões definitivas.[23]

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados pela ferramenta da colaboração Cochrane, o estudo apresenta baixo risco de viés. 1. Geração da sequência aleatória: Geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés); 2. Ocultação de alocação: Ocultação de alocação por uma central (baixo risco de viés); 3. Cegamento de participantes e profissionais: Embora o estudo tenha cegamento incompleto, considera-se que o desfecho não se altera pela falta de cegamento (baixo risco de viés); 4. Cegamento de avaliadores de desfecho: Cegamento da avaliação dos desfechos foi realizado, e é improvável que o cegamento tenha sido quebrado (baixo risco de viés); 5. Desfechos incompletos: Relato insuficiente das perdas e exclusões para permitir julgamento (risco de viés incerto); 6. Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados que são de interesse da revisão foram reportados de acordo com o que foi proposto (baixo risco de viés); 7. Outras fontes de viés: O estudo foi interrompido antes de se atingir os critérios preestabelecidos, e 15% do grupo sem hidrocortisona receberam outros corticosteroides sistêmicos, embora apenas por um curto período (alto risco de viés).

INTERFERON-K E TFF2

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Nesse ensaio clínico piloto não randomizado, os autores avaliaram a eficácia e segurança da terapia com interferon-k mais TFF2. Para isso, 11 pacientes com COVID-19 foram tratados com essa terapia mais tratamento padrão, enquanto outros 22 pacientes, também com COVID-19, receberam apenas o tratamento padrão. Ambos os grupos eram semelhantes em relação à idade, sexo e comorbidades. O tempo mediano de melhora pelas tomografias computadorizadas de imagens de tórax foi de 5 (IQR 3–9) dias no grupo experimental e de 8,5 (IQR 3–17) dias no grupo de controle ($p < 0,05$). Além disso, o grupo experimental teve uma redução significativa do tempo mediano no alívio da tosse (4,5 [IQR 2–7] dias) em comparação ao grupo controle (10 [IQR 6–21] dias) ($p < 0,05$). Quanto à reversão do RNA viral, o grupo tratamento levou 6 (IQR 2–13) dias, já o grupo controle levou 9,5 (IQR 3–23) dias ($p < 0,05$). A mediana de internação também foi menor no grupo experimental quando comparada ao grupo controle (12 [IQR 7–20] dias *vs.* 15 [IQR 10–25] dias; $p < 0,001$), respectivamente. Nenhum efeito adverso grave associado ao tratamento com interferon-k mais TFF2 foi observado. Os autores concluíram que o tratamento com interferon-k mais TFF2 é um tratamento seguro e que pode facilitar a melhora clínica de pacientes com COVID-19. Além disso, sugerem que sejam realizados estudos mais robustos para confirmar esses achados.[24]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*, 9 de 9 critérios foram atendidos. Apesar de atender os requisitos da ferramenta de avaliação, o estudo apresenta limitações importantes, como o pequeno tamanho amostral e o não cegamento dos médicos e pacientes.

HIDROXICLOROQUINA E MOXIFLOXACINO

COORTE PROSPECTIVA \ *TURQUIA*

A hidroxicloroquina (HCQ) e o moxifloxacino (MOX) são medicamentos bem tolerados, mas que podem causar prolongamento do intervalo QT corrigido (QTc). Esta é uma medida importante da segurança de medicamentos, pois está associado ao aumento da mortalidade. O objetivo do estudo foi avaliar os intervalos QT e Tp-e (parâmetros de eletrocardiograma – ECG para predizer arritmia ventricular) nos casos de possível COVID-19 recebendo uma combinação de HCQ e MOX. Analisou-se dados de pacientes diagnosticados com suspeita de COVID-19 entre março e abril de 2020. Foi administrado tratamento com HCQ (400 mg duas vezes ao dia por 1 dia, seguido de 200 mg duas vezes ao dia por 4 dias) em 5 dias e MOX (400 mg infundido uma vez diariamente por 5 dias) como tratamento empírico. O tratamento com MOX foi interrompido em casos de COVID-19 confirmados por PCR. Casos confirmados de COVID-19 foram excluídos do estudo. O ECG foi repetido nos dias 2 e 5 em pacientes que receberam uma combinação de HCQ + MOX. Um total de 76 indivíduos com resultados de tomografia computadorizada de tórax compatíveis com pneumonia por COVID-19 foram incluídos. A média de idade foi de 61,7 ± 14,8 anos, e 44 (58 %) eram mulheres. A comorbidade mais comum foi hipertensão (54 %), seguida por diabetes mellitus (34 %) e doença pulmonar crônica (28%). Cinco pacientes morreram durante a internação sem evidência de arritmia ventricular. ECG mostrou aumentos estatisticamente significativos no intervalo QT, QTc, Tp-e, e cTp-e no dia 5 em comparação com o dia 2. Além disso, a razão de Tp-e/QT (0,17 ± 0,03 *vs.* 0,17 ± 0,02, respectivamente, P = 0,030) diminuiu significativamente do dia 2 para o dia 5. No acompanhamento clínico, quatro (5 %) pacientes apresentaram QTc > 500 ms, enquanto 10 (8%) tiveram aumento do intervalo QTc > 60 ms. Não foram observados eventos de arritmia atrial e arritmia ventricular, incluindo *Torsades des points*. Como eventos adversos, cinco pacientes apresentaram náuseas devido à HCQ, e três apresentaram tontura devido ao MOX. Idade e troponina I foram positivamente associados com intervalo QTc (r = 0,305, p = 0,007; r = 0,318, p = 0,005, respectivamente). D-dímero também teve correlação positiva com intervalo cTp-e (r = 0,347, p = 0,002) e razão Tp-e/QTc (r = 0,339, p = 0,003). Os autores concluíram que, em pacientes com suspeita de pneumonia por COVID-19, a terapia combinada HCQ + MOX levou a aumentos nos intervalos QTc e cTp-e, mas não causou arritmia ventricular.[25]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo não ter grupo de comparação, e não declarar se o seguimento foi completo e como seriam imputados dados faltantes. Ademais, não é possível saber se os pacientes não tinham o desfecho de interesse no início do acompanhamento.

RUXOLITINIBE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Os autores hipotetizam que a modulação imunológica com ruxolitinibe pode ser benéfica na redução da gravidade da síndrome respiratória aguda grave (SDRA) no contexto de COVID-19, e apresentam os resultados da coorte retrospectiva multicêntrica RESPIRE. O período de coleta de

dados foi de 10/03/2020 a 07/04/2020. Outros tratamentos administrados aos pacientes de acordo com as diretrizes locais para COVID-19 foram azitromicina, heparina, esteroides, entre outros. O plano de tratamento incluiu ruxolitinibe 20 mg 2 vezes ao dia para as primeiras 48 horas e escalonamento de acordo com a obtenção da resposta para um total máximo de 14 dias. Os dados de 18 pacientes (12 homens, seis mulheres) com COVID-19 crítico confirmado foram coletados. A idade média foi de 62,5 anos, variação de 28–86. O tempo médio entre o início dos sintomas de COVID-19 e o início da terapia com ruxolitinibe foi de 9 dias (variação de 4 a 15). Todos os 18 pacientes iniciaram o tratamento com ruxolitinibe em SDRA rapidamente progressiva, mostrando uma relação PaO_2/FiO_2 mediana de 159 (intervalo de 106–208) em ventilação não invasiva. Dezesseis de 18 pacientes mostraram melhora significativa na resposta respiratória nas primeiras 48 horas. Após 7 dias de tratamento, 11/18 pacientes apresentaram função respiratória totalmente recuperada, 4/18 pacientes tiveram necessidade mínima de oxigênio (2–4 L/m), 1/18 paciente apresentou doença estável e 2/18 pacientes apresentaram doença progressiva. No dia 14 de tratamento, 16/18 pacientes apresentaram função respiratória completa (ORR completa de 89 %). Concentrações normais (pg/ml < 12,7) ou altas (pg/ml > 12,7) de IL-6 no baseline se correlacionaram significativamente com o tempo desde os primeiros sintomas de COVID-19, em menos ou mais de 10 dias ($p < 0,001$). Pacientes responsivos (16/18) mostraram uma redução rápida de IL-6, e pacientes não responsivos (2/18) mostraram um aumento significativo de IL-6. Os níveis de proteína C reativa (mediana 17,8, intervalo 4–82) estavam no limite superior em todos os pacientes. Observou-se uma correlação estatisticamente significativa entre a resposta respiratória rápida e a redução da PCR nas primeiras 48 horas, com $p <0,001$. Nenhum evento adverso relacionado ao medicamento foi observado. O acompanhamento médio após a interrupção do ruxolitinibe foi de 21 dias (intervalo de 7–32). Os autores concluem que o ruxolitinibe é uma opção terapêutica em potencial para pacientes com insuficiência respiratória grave relacionada à COVID-19.[26]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo o fato de que não é possível saber se o grupo intervenção e o grupo controle (selecionado a posteriori) são comparáveis, e não foram citadas estratégias para lidar com os fatores de confusão. Ademais, o tamanho da amostra foi bastante reduzido.

PLASMA CONVALESCENTE

COORTE PROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Nesse estudo de coorte, 47.047 pacientes foram inscritos no programa de acesso expandido para terapia com plasma convalescente (TPC) dos Estados Unidos. Desse total, 35.322 pacientes foram incluídos no estudo. A dosagem da TPC administrada nos pacientes foi de 200mL, com opção de dosagens adicionais se clinicamente justificado. A maior parte dos pacientes tinham idade entre 40 e 69 anos. Homens correspondiam a 60% dos participantes. Antes da TPC, 66,5% dos pacientes se encontravam em estado grave, 52,3% estavam em UTI e 27,5% necessitavam de ventilação mecânica. A taxa de mortalidade com sete dias foi menor em pacientes transfundidos com 3 dias (9,9%; [IC 95% 8,3–11,8%]) em comparação com pacientes transfundidos com 4 ou mais dias após o diagnóstico de COVID-19 (12,4% [IC 95% 11,1–14,0%]) (p = 0,03). Tendências semelhantes foram vistas na avaliação

com 30 dias (3 dias 22,2% [IC 95% 19,9–24,8%] *vs.* 4 ou mais dias 29,5% [IC 95% 27,6–31,6%]; $p < 0,001$). A taxa de mortalidade entre os pacientes que receberam TPC com altas taxas de IgG foi de 8,9% (IC 95% 6,8–11.7%), em pacientes que receberam taxas moderadas a mortalidade foi de 11,6% (IC 95% 10,3–13,1%) e em pacientes que receberam taxas baixas de IgG a mortalidade foi 13,7% (IC 95% 11,1–16,8%) ($p = 0,04$). O risco relativo de mortalidade combinada entre os pacientes transfundidos com unidades de plasma de alto nível de IgG foi de 0,65 [0,47–0,92] com 7 dias e 0,77 [IC 95% 0,63–0,94] por 30 dias, em comparação com plasma de baixo nível de IgG. Os autores concluem que a menor taxa de mortalidade devido a transfusões de TPC precoces e níveis mais elevados de anticorpos fornecem evidências para o uso dessa terapia no tratamento de pacientes com COVID-19. Esses dados também podem auxiliar em desenhos de ensaios clínicos randomizados envolvendo plasma convalescente.[27]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Não houve grupo controle (principal limitação do estudo). Vale ressaltar que esse estudo ainda não foi avaliado por pares.

ANAKINRA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESPANHA*

Nessa coorte retrospectiva de centro único, os autores avaliaram 27 pacientes diagnosticados com COVID-19. Nove pacientes foram medicados com anakinra (ANK) (100mg, via intravenosa, a cada seis horas por pelo menos 3 dias). O grupo ANK foi pareado (1:2) com uma coorte histórica tratada com tocilizumabe (TCZ) (400–600mg, via intravenosa, em dosagem única). Não houve diferença entre os grupos em relação à idade, sexo, comorbidades e tratamentos concomitantes. Antes do tratamento, a mediana da relação PaO2/FiO2 das coortes ANK e TCZ era de 193 e 249, respectivamente ($p = 0,131$). Após 7 dias de tratamento, a relação PaO2/FiO2 melhorou em ambos os grupos para 279 (104–335) e 331 (140–476) ($p = 0,099$), respectivamente. No dia 7, houve redução significativa da ferritina ($p = 0,046$), proteína C-reativa (PCR) ($p = 0,043$) e níveis de IL-6 ($p = 0,043$) na coorte ANK, mas apenas de PCR ($p = 0,001$) no grupo TCZ. Desfechos favoráveis foram alcançados em 55,6% e 88,9% das coortes ANK e TCZ, respectivamente ($p = 0,281$). Dois pacientes que não responderam ao tratamento com TCZ melhoraram após o tratamento ANK. A mortalidade foi igual nos dois grupos (11%). Nenhuma infecção oportunista ou eventos adversos foram observados nos grupos durante o tratamento. Os autores concluíram que pacientes gravemente doentes com COVID-19 podem ter se beneficiado da terapia de ANK. No entanto, conclusões sobre segurança e eficácia são limitadas pelo pequeno tamanho amostral, presença de fatores de confusão e falta de grupo controle com placebo.[28]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. Não houve grupo controle, principal limitação do estudo, e apesar dos autores detectarem fatores de confusão que podem influenciar os desfechos do estudo, nenhuma estratégia foi adotada para lidar com eles. Outra importante limitação é o pequeno tamanho amostral.

HEPARINA DE BAIXO PESO MOLECULAR

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

De acordo com os autores deste estudo, embora a administração de heparina em pacientes com COVID-19 seja recomendada por consenso de especialistas, as evidências sobre doses, duração e eficácia da terapia ainda são limitadas. Neste sentido, o objetivo desta coorte foi investigar a associação entre diferentes dosagens de heparina de baixo peso molecular (HBPM) e a taxa de mortalidade de pacientes hospitalizados com COVID-19. Para tal, os pesquisadores avaliaram retrospectivamente os dados de 450 pacientes com COVID-19 (confirmada por laboratório), internados no Hospital Sant'Orsola, em Bologna, Itália, entre 1 de março e 10 de abril de 2020. Dados clínicos, laboratoriais e informações sobre tratamento foram coletados e analisados. A mortalidade intra-hospitalar entre pacientes com COVID-19 tratados com dosagem profilática padrão de HBPM (enoxaparina subcutânea 40–60 mg por dia) versus dosagem intermediária de HBPM (enoxaparina subcutânea 40–60 mg duas vezes ao dia) foi comparada. De 450 pacientes, 361 receberam tratamento profilático com enoxaparina para trombose venosa profunda (TVP) (40–60 mg/dia) e 89 pacientes receberam dosagem intermediária de enoxaparina (40–60 mg 2x dia) por 7 dias. Na admissão, não foram observadas diferenças significativas nas principais características demográficas e parâmetros laboratoriais entre os dois subgrupos do regime de heparina, exceto para idade mais avançada e maior prevalência de hipertensão no grupo tratado com a dosagem de profilaxia padrão de HBPM (p = 0.048 e 0.01, respectivamente). A administração intermediária de HBPM foi associada a uma mortalidade hospitalar mais baixa por todas as causas em comparação com a dosagem profilática padrão de HBPM (18,8% *vs.* 5,8%, p = 0,02). Essa diferença permaneceu significativa após o ajuste com o escore de propensão para variáveis que diferiram significativamente entre os grupos de dosagem (OR = 0,260, IC de 95% 0,089–0,758, p = 0,014). os autores concluem que a dosagem intermediária de HBPM parece estar associada a uma menor incidência de mortalidade em comparação com a profilaxia de TVP padrão em pacientes hospitalizados com COVID-19 . Por fim, os autores acreditam que este estudo abre caminho para novas investigações fisiopatológicas e estudos controlados sobre a terapia de anticoagulação na COVID-19.[29]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: o tempo de acompanhamento dos pacientes não foi informado; não fica claro se esse acompanhamento foi completo; não há informação sobre os motivos de possíveis perdas de seguimento, nem informação se estratégias para lidar com o acompanhamento incompleto foram utilizadas. Ademais, os próprios autores destacam limitações adicionais, como a natureza observacional, retrospectiva e não aleatória do estudo, a ausência de um teste de hipótese formal e algumas características desequilibradas entre os subgrupos comparados.

INIBIDORES DA ENZIMA DE CONVERSÃO DA ANGIOTENSINA (IECA, BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA (BRA) E BLOQUEADORES DOS CANAIS DE CÁLCIO (BCC)

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Este estudo teve como objetivo investigar se a exposição anterior a inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e/ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) estão associados à mortalidade por todas as causas em pacientes com COVID-19 hospitalizados. A comparação foi realizada com bloqueadores dos canais de cálcio (BCC), que são a alternativa terapêutica potencial. Foi estimada a mortalidade por todas as causas ocorridas dentro ou fora do hospital. Modelos de Cox, taxas de risco ajustadas (HRs) de mortalidade por todas as causas e intervalos de confiança de 95% foram estimados separadamente para IECA/BRA e outros anti-hipertensivos *vs* BCC e não uso de anti-hipertensivos. Os casos foram distribuídos em 5 grupos: (1) IECA como monoterapia ou combinação fixa com outros anti-hipertensivos, exceto para BRA e BCC; (2) IECA + BCC como combinação fixa ou não fixa; (3) BRA em monoterapia ou combinações fixas com outros anti-hipertensivos, exceto para IECA e BCC; (4) BRA + BCC como combinações fixas ou não fixas; (5) BCC em monoterapia ou combinação fixa com outros anti-hipertensivos, exceto para IECA ou BRA; (6) outros fármacos anti-hipertensivos, incluindo agonistas do receptor α2-adrenérgico, β-bloqueadores e diuréticos; e (7) não uso de qualquer medicamento anti-hipertensivo. Foram incluídos 42.926 casos de COVID-19 confirmados laboratorialmente, hospitalizados, 50% eram usuários de anti-hipertensivos, mediana de idade de 75 anos. Ocorreram 11.205 óbitos devido à COVID-19 com mediana de 24 dias de acompanhamento após a admissão hospitalar. Na análise ajustada não houve diferença no risco de mortalidade entre usuários de IECA (HR 0,97, IC 95% 0,89–1,06) ou BRA (HR 0,98, IC 95% 0,89–1,06) em comparação com os usuários de BCC. Houve aumento estatisticamente significativo no risco de mortalidade quando se comparou o uso de qualquer anti-hipertensivo com o não uso, porém, não se observou aumento ao restringir-se apenas a medicamentos com indicação anti-hipertensiva. As análises de sensibilidade e subgrupos confirmaram os principais achados. Os autores concluíram que o uso de IECA/BRA não está associado a um risco aumentado ou diminuído de mortalidade por todas as causas, em comparação com o uso de BCC, sendo assim, o uso dessas drogas não afeta o prognóstico da COVID-19. Os autores reforçaram ainda que este achado fortalece as recomendações das agências regulatórias internacionais sobre não retirar ou trocar os tratamentos IECA/BRA para modificar o prognóstico da COVID-19.[30]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 11 de 11 critérios foram atendidos. As principais limitações do estudo foram ausência de informações sobre alguns fatores de risco para óbito em pacientes com COVID-19, como obesidade e tabagismo, apesar disso foram realizadas análises ajustadas para comorbidades estritamente correlacionadas a essas variáveis, para minimizar potenciais efeitos de confusão. A exposição aos anti-hipertensivos foi analisada somente no nível ambulatorial e não foi possível determinar se os medicamentos foram mantidos durante a internação. Pode ter havido viés na identificação de pacientes hospitalizados, pois os critérios para admissão hospitalar não estão definidos e podem depender de vários fatores, incluindo gravidade, disponibilidade de leitos hospitalares, etc., que podem variar de hospital para hospital.

TOCILIZUMABE E CORTICOSTEROIDES

COORTE RETROSPECTIVA \ ESPANHA

Nesta coorte retrospectiva, os autores procuraram avaliar se a associação de tocilizumabe (TCZ) e corticosteroides reduz o risco de intubação ou morte em pacientes com COVID-19 com dados clínicos e laboratoriais indicativos de estado hiperinflamatório. Para tal, 778 pacientes consecutivos, admitidos em 60 hospitais espanhóis entre 2 de fevereiro e 31 de março de 2020, com diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR, foram incluídos nas análises. As exposições avaliadas no estudo foram: o tratamento com TCZ; a dose intermediária-alta de corticosteroides (IHDC); a dose de pulso de corticosteroides (PDC); a terapia combinada (TCZ + corticosteroide); ou nenhum tratamento. O desfecho primário avaliado foi intubação ou morte (o que acontecesse primeiro) e o período de acompanhamento dos pacientes foi de 21 dias. Como resultados, os autores descreveram que, dos 778 pacientes incluídos na análise primária, 344 não receberam tratamento, 88 foram tratados com TCZ, 117 com IHDC, 78 com PDC. Por fim, 151 pacientes receberam tratamento combinado; todos eles receberam tocilizumabe, 77 dos 151 receberam IHDC e 74 dos 151 receberam PDC. O desfecho primário ocorreu em 69/344 (20,1%), 10/88 (11,4%), 27/117 (23,1%), 12/78 (15,4%), 40/151 (26,5%), respectivamente. A razão de risco baseada na probabilidade inversa de pesos de tratamento (IPTW) (*odds ratio* para terapia combinada) para o desfecho primário foi de 0,32 (IC de 95%, 0,22–0,47; p < 0,001) para TCZ, 0,82 (0,71–1,30; p = 0,82) para IHDC, 0,61 (0,43–0,86; p = 0,006) para PDC e 1,17 (0,86–1,58; p = 0,30) para terapia combinada. No geral, o uso de TCZ foi associado a riscos mais baixos de intubação ou morte em pacientes com COVID-19 que apresentavam dados clínicos e laboratoriais sugestivos de estado hiperinflamatório, em todas as análises ajustadas. Esta associação também foi observada com doses de pulso de corticosteroides (PDC), porém, tal observação só foi significativa em um dos modelos utilizados (IPWT), mas não com outros ajustes. Por outro lado, nenhuma associação significativa foi observada entre IHDC ou terapia combinada e a redução do risco de intubação ou morte nestes mesmos pacientes. Segundo os autores, esses achados sugerem que o uso de TCZ deve ser priorizado para ser testado em estudos clínicos randomizados, direcionados a pacientes com dados sugestivos de estado hiperinflamatório. Em adição, sugerem que, na pendência de mais evidências, o TCZ deve ser considerado, com cautela, no tratamento deste estado hiperinflamatório, se a participação do paciente em estudos randomizados não for possível. Por fim, alertam que dados adicionais são necessários para avaliar o uso de TCZ em pacientes que receberam corticosteroides anteriormente.[31]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: não há informação sobre como a exposição foi medida, portanto não é possível avaliar se um método válido e confiável foi utilizado; embora tenha sido mencionado o tempo de acompanhamento dos pacientes, não fica claro se este acompanhamento foi completo para todos os pacientes incluídos; não há qualquer informação sobre as posologias de TCZ ou de corticosteroides avaliadas no estudo, nem informações sobre possíveis efeitos adversos relacionados às terapias; por fim, os próprios autores reconhecem que o controle de fatores de confusão em qualquer estudo observacional pode ser incompleto, apesar de todos os esforços.

LOPINAVIR, DOXICICLINA, HIDROXICLOROQUINA E CEFTRIAXONA

SÉRIE DE CASOS \ *TURQUIA*

Este artigo apresenta um algoritmo de tratamento para pacientes com COVID-19 hospitalizados. Foram atendidos 2.043 pacientes com suspeita de COVID-19, 475 foram confirmados por meio de Rt-PCR. Hidroxicloroquina (HCQ) 200 mg, lopinavir (LOPI) 400 mg e doxiciclina (DXC) 100 mg foram administrados por via oral duas vezes ao dia em três diferentes esquemas de tratamento. 1º)incluiu 1.700 casos leves, que foram tratados em domicílio com HCQ + DXC, sendo 314 com PCR positivo (314/1700, 18,5%), por 3 dias. Houve readmissão hospitalar em 23 pacientes em razão da piora dos sintomas iniciais, sendo administrado LOPI+DXC, se ainda assim o quadro não melhorasse em 48h, o tratamento com fapiravir (FAP) foi instituído; 2º) LOPI+DXC e ceftriaxona no grupo de pacientes moderados, composto por 343 casos, dos quais 161 (46,9%) foram confirmados laboratorialmente; e 3º) administração oral de FAP 600 mg duas vezes ao dia após duas doses de carga, em pacientes que não responderam ou cujas condições pioraram com o tratamento com LOPI. A taxa de letalidade foi de 4,2% (20/475). Entre 161 pacientes hospitalizados com RT-PCR positivo, 31 necessitaram de suporte na UTI (20 faleceram e 12 já eram graves na admissão). Dentre os 149 tratados com LOPI, 19 (12,7%) necessitaram de suporte na UTI, 2 evoluíram para óbito e 128 pacientes se recuperaram. Os autores concluíram que o isolamento domiciliar de casos leves é um método eficaz, enquanto o lopinavir mais doxiciclina é uma alternativa aos regimes de tratamento atuais para COVID-19.[32]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 10 de 10 critérios foram atendidos. Apesar da qualidade do artigo em relação ao instrumento de avaliação aplicado, é importante destacar que série de casos não produzem evidências robustas para subsidiar a tomada de decisão. Estudos com grupo de comparação podem ajudar a esclarecer os efeitos benéficos do uso da doxiciclina no tratamento da COVID-19.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE PROSPECTIVA \ *ESPANHA*

O trabalho teve como objetivo avaliar o risco de prolongamento do intervalo corrigido pelo QT (QTc) e seus fatores de previsão em indivíduos tratados com combinações contendo hidroxicloroquina (HCQ) para COVID-19. Foram considerados todos os pacientes admitidos por COVID-19 de 10 de março de 2020 a 17 de abril de 2020 no Hospital Universitário de Elche, Espanha e tratados com HCQ e AZM. A dose de HQC foi de 400 mg duas vezes ao dia como dose de ataque, seguido de 200 mg duas vezes ao dia durante quatro dias adicionais; a dose de AZM foi de 500 mg no primeiro dia e, em seguida, 250 mg durante mais quatro dias. O prolongamento QTc moderado a grave durante a terapia foi definido como um intervalo QTc superior a 470 ms em homens ou 480 ms em mulheres. Os pacientes foram tratados sob estrita supervisão cardíaca. Cento e cinco adultos, 56% do sexo

masculino e idade mediana (Q1, Q3) de 69 (57, 79), foram incluídos. Todos receberam terapia com HCQ em combinação com azitromicina (AZM), e 95 (90%) também com lopinavir/ritonavir (LPV/RTV). Os medicamentos concomitantes classificados como de risco de desenvolver Torsades de Pointes (TdP) foram usados simultaneamente em 81 (77%) pacientes. Em 14 (13%) indivíduos, foi observado um prolongamento QTc moderado a grave, principalmente nos dias 3–5 da linha de base, com 6 (6%) deles desenvolvendo prolongamento grave (> 500 ms). Não houve evidência de arritmia TdP ou morte associada a TdP. Adicionar LPV/RTV ao HCQ/AZM não prolongou significativamente o QTc. A regressão multivariada de Cox revelou que medicações administradas concomitantemente e com risco conhecido de TdP (HR 11,28, IC 95% 1,08–117,41), maior proporção de neutrófilos para linfócitos (HR 1,10, IC 95% 1,03–1,18 por unidade de aumento) e maior HS cardíaco sérico a troponina I (HR 4,09, IC de 95% 1,36–12,2 por unidade de aumento) foram os maiores contribuintes para o prolongamento QTc moderado a grave. Os autores concluíram que nenhuma complicação derivada do prolongamento do QTc foi observada durante a terapia farmacológica contendo HCQ para COVID-19. A evidência de lesão miocárdica com troponina elevada e forte resposta inflamatória, especificamente uma proporção mais alta de neutrófilos para linfócitos, são condições sob as quais o monitoramento do intervalo QTc deve ser particularmente cuidadoso.[33]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos . Apesar de mencionarem que alguns pacientes receberam tocilizumabe e /ou interferon-β-1b e que isso pode ter contribuído para o prolongamento do QTc, os autores não consideram que as outras drogas administradas em combinação com a HCQ podem também ter contribuído para os efeitos observados na coorte.

TROCA PLASMÁTICA TERAPÊUTICA

COORTE RETROSPECTIVA \ *TURQUIA*

Sabe-se que, em pacientes com pneumonia por COVID-19, os níveis de dímero D, um produto de degradação da fibrina (PDF), são considerados como um preditor de mortalidade. Embora a heparina não fracionada (HNF) e a heparina de baixo peso molecular (HBPM) diminuam a produção de PDFs, elas não contribuem com a metabolização dos PDFs existentes. No entanto, tais produtos de degradação podem ser removidos pela técnica de troca de plasma terapêutica (TPT). Neste artigo, os autores descrevem uma coorte retrospectiva realizada com 73 pacientes com pneumonia por COVID-19, admitidos em 5 UTI diferentes entre 10 de março e 10 de maio de 2020, que receberam três sessões consecutivas de TPT, após avaliação do estado clínico e de coagulação. Todos os pacientes incluídos nesta coorte receberam a mesma terapia antiviral (favipiravir, hidroxicloroquina, azitromicina) e profilaxia anticoagulante (infusão de HNF 100 mcg/kg ou HBPM 0,01 mL/kg). Os 73 pacientes foram divididos em 2 grupos: o grupo I (GI), composto por pacientes com valores de dímero D <2 mg/L, e grupo II (GII), composto por pacientes com valores de dímero D ≥ 2 mg/L. Em seguida, o GII também foi dividido em 2 grupos: o GIIa, compostos por pacientes que receberam TPT, além da terapia de anticoagulação, e o GIIb, composto por pacientes que só receberam a anticoagulação.

As características dos pacientes, parâmetros respiratórios e laboratoriais foram registrados e as taxas de mortalidade entre os grupos foram comparadas. Como resultados, os autores descreveram que a mortalidade total observada foi de 27,4%. As taxas de mortalidade do GI e GII foram de 5% e 35,9%, respectivamente. No GII, eventos tromboembólicos maiores não foram detectados em nenhum paciente. O dia médio (mín–máx) para o início da TPT foi de 3 (2–4). No GIIa, os valores de dímero D, IL-6, do APACHE II (sistema de classificação de gravidade de doença) e escores SOFA (avaliação sequencial de falência orgânica) no dia da admissão em UTI, bem como o tempo de permanência em UTI, foram significativamente maiores do que no grupo GI. Contudo, as taxas de mortalidade nesses 2 grupos foram semelhantes. Os valores medianos do tempo de permanência em UTI entre sobreviventes e não sobreviventes no GII foram 14 (6,5–21,5) e 15,5 (8–23) dias, respectivamente (p = 0,630). No GIIa, os níveis de lactato desidrogenase (LDH), dímero-D, ferritina, IL-6, proteína C reativa (PCR) e procalcitonina diminuíram significativamente após três TPTs consecutivas. Além disso, embora o nível de ferritina no dia da admissão em UTI tenha sido maior no GIIa, a taxa de mortalidade, tanto antes quanto depois da correspondência de pontuação de propensão (PSM), foi maior no GIIb (45,7% e 58,3%) do que no GIIa (16,7% e 8,3%) ($p = 0,037$, $p = 0,009$, respectivamente). Diante dos achados, os autores concluem que alguns pacientes com pneumonia por COVID-19 apresentam alto risco de trombose. Portanto, sugerem que monitorar os níveis de dímero D é crucial. Defendem que, nesses grupos de pacientes, a TPT parece ser um tratamento que pode melhorar os desfechos, removendo efetivamente os PDFs e restaurando o estado de coagulação. Por fim, reconhecem que a TPT pode não ser necessária rotineiramente nesses pacientes, no entanto, recomendam que esta técnica deve ser incluída como parte do tratamento, especialmente em pacientes com pneumonia por COVID-19 com alto risco de trombose.[34]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. São limitações desse estudo: não há informação sobre o tempo de acompanhamento dos pacientes; não fica claro se este acompanhamento foi completo para todos os pacientes incluídos, nem se estratégias para lidar com possíveis perdas foram utilizadas.

TERAPIAS IMUNOSSUPRESSIVAS

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste estudo, os autores procuraram avaliar a relação entre as terapias imunossupressivas administradas a pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas, e o risco de infecção por SARS-CoV-2. Para tal, os pesquisadores conduziram um estudo de coorte retrospectivo utilizando uma revisão de prontuário de pacientes com COVID-19 (confirmada por RT-PCR), admitidos entre 1º de fevereiro e 18 de abril de 2020, que estavam sendo tratados com medicamentos imunossupressores (MI) comumente utilizado em tratamentos dermatológicos. A classe terapêutica dos MIs, comorbidades e fatores demográficos foram combinados em modelos multivariados para determinar os preditores de infecção, admissão, ventilação e mortalidade por COVID-19 desses pacientes. Os MI de interesse incluíram medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) e biológicos. Dentre os DMARDs, foram identificados o apremilaste, azatioprina, metotrexato, micofenolato, ciclosporina,

tofacitinibe e imunoglobulina intravenosa. Os produtos biológicos foram sub-categorizados em inibidores de TNFα (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, certolizumabe), inibidores de IL-17 (ixekizumabe, secucinumabe, brodalumabe), inibidores de IL-12/23 (ustekinumabe, guselkumabe, risankizumabe, tildrakptizumabe) e outros, como abatacept, dupilumabe, omalizumabe, belimumabe, rituximabe; nenhum paciente tratado com inibidores de IL-1 ou IL-6 foi identificado. Como resultados, os autores descreveram que, de 213 pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas, 36,2% testaram positivo para COVID-19. Foi informado que tais pacientes não tinham maior chance de serem hospitalizados ou de necessitarem de ventilação, em relação à população em geral. Após a correção multivariada, foi observado que nenhum MI terapêutico piorou o curso da COVID-19, embora os regimes terapêuticos multivariados e os produtos biológicos previssem um aumento e diminuição da taxa de hospitalização, respectivamente, sendo o último impulsionado por inibidores do TNFα. Os autores concluíram que as terapias com medicamentos imunossupressores para pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas não estão associadas a um risco significativamente maior de infecção por SARS-CoV-2 ou sequelas graves no controle de outros fatores, e os inibidores de TNFα podem diminuir as chances de infecção grave.[35]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. São limitações desse estudo: o período de acompanhamento dos pacientes não foi informado; não fica claro se o seguimento dos pacientes foi completo, nem se estratégias para lidar com possíveis perdas de acompanhamento foram utilizadas.

TOCILIZUMABE

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA*

Neste estudo, o objetivo foi avaliar o efeito do tocilizumabe (TCB) em pacientes com COVID-19. Para isso, pacientes que receberam TCB além do tratamento padrão dentro de 48 horas da admissão hospitalar foram pareados a uma coorte semelhante que recebeu apenas o padrão de atendimento. O desfecho primário foi a redução da oxigenoterapia. Os desfechos secundários foram morte hospitalar, choque séptico e lesão renal aguda (LRA) com necessidade de hemodiálise. Assim, foram identificados 343 pacientes adultos com COVID-19. Destes, 22% (n = 77), haviam recebido TCB, além do atendimento padrão como parte de sua gestão clínica. Entre os que receberam TCB, 34% (n = 26) receberam a medicação em até 48 horas da admissão e não necessitaram de ventilação mecânica. Assim, 20 pacientes no grupo TCB foram pareados a pacientes que receberam apenas o tratamento padrão, baseado no escore de propensão. No grupo TCB, uma melhora na oxigenação foi observada em 80% (n = 16) dos pacientes em 7 dias após a administração de TCB. Não houve diferença nos desfechos clínicos como óbito hospitalar (10% *vs.* 8%; p = 0,823), choque séptico (10% *vs.* 11%, p = 0,912), e LRA requerendo hemodiálise (10% *vs.* 13%; p = 0,734) entre os pacientes TCB e não TCB. Os autores concluem que o tratamento precoce com TCB em pacientes internados para COVID-19 levou a uma melhora na demanda de oxigenação durante a hospitalização. Essa mudança, entretanto, não se traduziu em melhora na sobrevida quando comparada a uma coorte compatível com perfil clínico semelhante.[36]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 11 de 11 critérios foram atendidos. Contudo, deve-se apontar que se trata de um estudo retrospectivo, unicêntrico, com número amostral muito reduzido. Ainda que os pacientes tenham sido agrupados com base no escore de propensão, é possível que algum fator de confusão não incluído tenha influenciado os resultados. Além disso, os próprios autores reconhecem que o tempo de acompanhamento foi curto, limitando a avaliação do tratamento com TCB.

IECA/BRA

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Este artigo teve como objetivo avaliar a capacidade dos inibidores do sistema renina angiotensina (RAS) na proteção contra COVID-19 em pacientes hipertensos. Quarenta e dois pacientes hipertensos recebendo terapia anti-hipertensiva foram incluídos neste estudo, divididos em dois grupos: um grupo de 17 pacientes tratados com inibidores de enzima conversora de angiotensina/bloqueadores de renina angiotensina (IECA /BRA), e o grupo não IECA/BRA com 25 pacientes tratados com outros anti-hipertensivos. Oito pacientes (32%) no grupo não-IECA/BRA e 5 pacientes (29,41%) no grupo IECA/BRA tinham outras comorbidades, a mediana de idade foi de 64,5 anos (IQR, 55,8–69,0 anos), e 57,1% deles eram do sexo masculino, a média de dias de início de sintomas até a internação foi de 2 dias no grupo sem IECA/BRA e 4 dias no grupo IECA/BRA, e do início dos sintomas até a alta foi de 16,5 dias e 20 dias, respectivamente. Durante a hospitalização, 12 pacientes no grupo não IECA/BRA (48%) ficaram graves e um deles morreu, enquanto no grupo IECA / BRA, 4 pacientes (23,5%) foram graves e nenhum morreu; a diferença entre os grupos não foi significativa. Quanto ao efeito do IECA ou BRA em achados laboratoriais, houve tendência de redução dos níveis de IL-6 nos pacientes do grupo IECA / BRA e o número absoluto de células T CD3 + e CD8 + foi significativamente maior do que no grupo não IECA/BRA. Não houve mudanças significativas na contagem de células T CD4 + entre os dois grupos. O pico de carga viral durante a hospitalização no grupo IECA/BRA foi significativamente menor do que o grupo não IECA/BRA. Os autores concluíram que os inibidores de RAS melhoram os resultados clínicos de pacientes com COVID-19 com hipertensão, sugerindo que esses pacientes poderiam se beneficiar do uso persistente ou preferencial de IECA / BRA para tratamento anti-hipertensivo.[37]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 8 de 11 critérios foram atendidos. Não foi possível identificar se os dois grupos eram similares, não havia tabela com o perfil dos casos conforme grupo IECA/BRA e não IECA/BRA. Não foram mencionados fatores de confundimento, logo não foram utilizadas estratégias para minimizar estes fatores.

PLASMA CONVALESCENTE

COORTE RETROSPECTIVA \ CHINA

Neste estudo, os autores testaram os efeitos do plasma convalescente (PC) em 27 pacientes que testavam positivos para SARS-CoV-2 em um longo intervalo de tempo e foram admitidos para tratamento em um hospital em Janyintan China entre 1º de janeiro de 2020 a 20 de abril de 2020. Os resultados clínicos avaliados foram alta hospitalar, mortalidade e tempo de internação. Os pacientes que se tornaram negativos para SARS-COV-2 em até 7 dias após a primeira infusão de PC, foram incluídos no grupo negativo inicial (NI), os que se tornaram negativos para o vírus após 7 dias foram incluídos no grupo negativo tardio (NT). A medida de dias entre o início dos sintomas e o último teste positivo de ARN SARS-CoV-2 antes da terapia de PC foi de 44,0 (30,0–47,0) dias. A idade média dos pacientes foi de 64,0 (57,0–72,0) anos e 15 (55,5%) pacientes eram do sexo masculino. O volume total de transfusão de CP foi de 400 (200–400) mL no grupo NI e 400 (400–800) mL no grupo NT. Não foram relatados efeitos adversos relacionados à transfusão em ambos os grupos. O intervalo médio entre transfusão e a alta foi de 7,0 (4,0–11,0) dias em NI e 24,0 (14,7–28,7) dias no grupo NT. A maioria dos pacientes foi submetida a raios-X ou tomografia computadorizada dos pulmões antes e depois da transfusão (grupo NI = 8; grupo NT = 12) e foi observada uma melhora na imagem de 7 pacientes NI e de 8 pacientes NT após a terapia com PC. Os valores medianos de Ct da PCR do grupo NI aumentou gradativamente [(n = 13) tiveram alta em 10 dias e para esses não foi possível detectar RNA viral em 9, 12 e 15 dias]. Por outro lado, os valores medianos de Ct dos pacientes no grupo NT permaneceram menores que 43 em 3, 5, 7, 9 e 12 dias após a transfusão. 6 pacientes no grupo NT ainda permaneceram com Ct menores que 43 em 15 dias após a transfusão. Os autores concluem que a terapia com PC em pacientes com positividade prolongada do RNA do SARS-CoV-2 podem se beneficiar de uma rápida redução da carga viral e melhora nas imagens pulmonares. Segundo eles, o momento apropriado para implementar a terapia de CP e a dosagem ideal de CP ainda precisam ser explorados no futuro.[38]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Apesar de os autores apontarem limitações do estudo em função de ser uma coorte retrospectiva, eles não mencionam que os outros medicamentos administrados nos pacientes, incluindo antibióticos de grande espectro, antivirais, hemoglobina e corticoides, podem ter tido impacto sobre os resultados observados.

HIDROXICLOROQUINA, ATAZANAVIR E RITONAVIR

COORTE PROSPECTIVA \ IRÃ

Neste estudo, a eficácia e segurança de hidroxicloroquina (HCQ) mais atazanavir/ritonavir (ATZ/RIT) foram comparadas em pacientes com COVID-19 moderada e grave, admitidos em um hospital iraniano entre 20 de fevereiro a 29 de março de 2020. Para tal, os pesquisadores avaliaram prospectivamente os desfechos clínicos de 213 pacientes com COVID-19 durante o período de

internação e até 56 dias após a alta hospitalar. A COVID-19 foi categorizada em moderada e grave com base na gravidade da pneumonia e na saturação periférica de oxigênio (SpO_2). Todos os pacientes receberam, dentro de 24 h após admissão hospitalar, o protocolo de tratamento nacional contendo HCQ (400 mg 2x/dia no primeiro dia, seguidos de 200 mg 2x/dia) mais ATZ/RIT (300/100 mg/dia) por 7 dias. Os desfechos principais incluíram taxas de alta nos dias 7, 14 e 28, mortalidade em 28 dias, taxa de admissão e intubação na unidade de terapia intensiva (UTI), tempo de internação hospitalar e na UTI, e incidência de eventos adversos. Como resultados, os autores descreveram que a idade média (DP) dos pacientes era de 60 (14) anos e 53% eram do sexo masculino. De acordo com a definição da OMS, 51,64% e 48,36% dos pacientes apresentavam doença moderada ($SpO_2 \geq 90\%$) e grave (SpO2 <90%) no início do estudo, respectivamente. A taxa de alta do grupo moderado foi significativamente maior do que o grupo grave nos dias 7, 14 e 28 (HR = 0,49; IC 95%: 0,35–0,69, p = < 0,001 no dia 7, HR = 0,48; IC 95%: 0,35–0,66, p = < 0,001 no dia 14 e HR = 0,49; IC de 95%: 0,36–0,67, p = < 0,001 no dia 28). A mortalidade em 28 dias do grupo grave foi seis vezes maior do que o grupo moderado (HR = 6,00; IC 95%: 2,50– 4,44), p = < 0,001). A necessidade de internação em UTI para o grupo grave e o grupo moderado foi de 37,86% e 18,18% dos pacientes. O tempo de internação foi significativamente menor no grupo moderado em comparação ao grupo grave (5 ± 4 *vs.* 8 ± 6 dias, $p < 0{,}001$). Os pacientes do grupo moderado experimentaram eventos adversos graves e menos complicações do que o grupo grave. Os pacientes que receberam alta foram acompanhados até 56 dias após a alta. Alguns dos pacientes queixaram-se de sintomas como dispneia aos esforços, fraqueza e início de queda de cabelo. Os autores concluíram que este estudo não apoiou o uso de HCQ mais ATZ/RIT em pacientes que apresentavam $SpO_2 < 90\%$ no momento da admissão hospitalar. Por fim, informam que a SpO_2 foi o único preditor de desfechos clínicos (duração da internação, alta hospitalar e mortalidade) em pacientes tratados com hidroxicloroquina mais atazanavir/ritonavir.[39]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. A principal limitação do estudo é não possuir um grupo controle, ou seja, um grupo não exposto à intervenção de interesse (HCQ + ATZ/RIT), nas análises; a comparação dos desfechos foi realizada entre pacientes com COVID-19 moderada x COVID-19 grave, e todos receberam HCQ + ATZ/RIT. Em adição, não fica claro se os diferentes tratamentos adicionais recebidos pelos pacientes, como outros antivirais, corticosteroides, imunoglobulina intravenosa, vitamina C, antibióticos, etc., foram considerados nas análises. Por fim, os próprios autores reconhecem que alguns testes laboratoriais necessários para monitorar o regime de tratamento não foram repetidos durante o curso de hospitalização; os efeitos colaterais cardiovasculares da HCQ não foram relatados, e não houve repetição dos testes moleculares e exames de imagem do tórax durante o curso de internação, ou no momento da alta hospitalar dos pacientes.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

METFORMINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *CHINA*

Neste estudo, foi investigada a relação entre o uso intra-hospitalar de metformina e os resultados clínicos em indivíduos com COVID-19 e Diabetes Melitus tipo 2 (T2D) preexistente. Foram incluídos 1.213 indivíduos com T2D e COVID-19 atendidos em 16 hospitais da província de Hubei, China, sendo 678 homens, 53,8%, tratados com metformina ou metformina mais outros medicamentos antidiabéticos (referido como o grupo metformina) e 535 homens, 49,9%, tratados com outros medicamentos antidiabéticos que não a metformina (referido como o grupo não metformina). As idades médias foram de 62 (IQR, 55–68) e 64 (IQR, 58–70) anos nos grupos com metformina e não metformina, respectivamente. O índice de massa corporal médio (IMC) foi de 24,3 (IQR, 22,0–25,9) versus 24,5 (IQR, 22,6–26,2) kg/m^2 nos grupos metformina versus os não metformina, respectivamente. O uso de metformina na dose de 2% < 3 g/dia foi significativamente associado a um aumento da incidência de desenvolvimento de acidose láctica (OR, 22,57; IC de 95%, 1,99–256,71; p = 0,012) e acidose (OR, 12,79; IC de 95%, 1,24–132,14; p = 0,032), enquanto nem em dose baixa (< 1 g/dia) nem em dose moderada (dose de 1% < 2 g/dia) o uso de metformina foi significativamente associado à acidose e acidose láctica. Também foi observado que a porcentagem de indivíduos com função renal prejudicada no grupo metformina foi significativamente menor do que no grupo sem metformina (7,82% versus 11,78%, p = 0,026). Não houve diferença entre as durações de hospitalização nos diferentes grupos, mas a incidência de SDRA também foi significativamente menor no grupo com metformina em comparação com os grupos sem metformina (HR ajustado, 0,66; IC de 95%, 0,46–0,96; p = 0,028). A incidência de insuficiência cardíaca também foi significativamente menor no grupo metformina em comparação com o grupo sem metformina (HR ajustado, 0,61; IC 95%, 0,43–0,87; p = 0,006). Da mesma forma, os indicadores de lesão cardíaca (CK-MB) e insuficiência cardíaca (peptídeo natriurético tipo B [BNP] e pro BNP N-terminal [NTproBNP]) foram consistentemente mais baixos no grupo metformina. Os autores concluem que o uso de metformina está associado ao aumento da incidência de acidose, mas não da mortalidade em indivíduos com COVID-19 e T2D. A propriedade imunomoduladora da metformina também pode ser parcialmente responsável pela função cardioprotetora, além de seu impacto na atividade metabólica e na utilização de energia. O efeito potencial da metformina na expressão de ACE2 também pode oferecer proteção adicional contra COVID-19, mas o seu uso deve ser monitorado de forma intensa em pacientes com COVID-19 grave e função renal prejudicada.[40]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, 10 de11 critérios foram atendidos. Apesar de os autores apontarem todas as limitações do estudo, por se tratar de um estudo retrospectivo, eles não puderam corrigir algumas limitações que tornariam os achados mais robustos.

IECA E BRAS

COORTE RETROSPECTIVA \ FRANÇA

A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) auxilia no processo de entrada do SARS-CoV-2 nas células pulmonares. Como a ECA-2 pode ser modulada por inibidores da ECA (IECA) e bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRAs), existe a preocupação de que pacientes em uso de IECA e BRAs tenham maior risco de infecção por COVID-19. Diante desse contexto, este estudo teve como objetivo principal analisar a associação de COVID-19 ao tratamento prévio com IECA e BRA. Os autores revisaram retrospectivamente os prontuários de 684 pacientes hospitalizados por suspeita de pneumonia por COVID-19 e que foram testados por PCR. Os pacientes foram então divididos em 2 grupos. Grupo 1 (n = 484) formado por pacientes com PCR positivo para COVID-19 e pacientes com sintomas e anormalidades na tomografia computadorizada de tórax muito prováveis de COVID-19 apesar da PCR negativa (provável). Grupo 2 (n = 250) incluiu pacientes com PCR negativo e imagens de tórax não sugestivas de COVID-19. Os resultados mostraram que nesta série de pacientes, foi encontrada uma associação negativa entre COVID-19 e asma, doença pulmonar obstrutiva crônica e doença cardíaca crônica. Além disso, a hipertensão esteve presente em 42,6% e 38,4% dos pacientes do grupo 1 e 2, respectivamente (p = 0,28). Os pacientes do grupo 1 receberam tratamento com BRA mais frequentemente do que os do grupo 2 (20,7% *vs.* 12,0%, respectivamente, p = 0,004). Entretanto, nenhuma diferença foi encontrada para o uso de IECAs entre os grupos 1 e 2 (12,7% *vs.* 15,7%, respectivamente, p = 0,35). Através do escore de propensão, combinado com a regressão logística multivariada, os resultados confirmaram uma associação significativa entre COVID-19 e o tratamento prévio com BRAs (p = 0,004). Concluindo, os resultados deste estudo mostraram uma associação positiva entre COVID-19 e um tratamento prévio com BRA, e nenhuma associação com IECA.[41]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7 de 11 critérios foram atendidos. As limitações encontradas foram: os dois grupos possuíam características diferentes, podendo gerar vieses de interpretação dos resultados; os autores não mencionaram o tempo de acompanhamento dos pacientes, e nem se foi completo ou incompleto.

CETIRIZINA E FAMOTIDINA

COORTE PROSPECTIVA \ ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA

Os anti-histamínicos são tratamentos seguros e eficazes para reduzir a inflamação e a liberação de citocinas. Combinações de antagonistas do receptor de histamina-1 e histamina-2 (HIST-1 e 2) têm sido eficazes na urticária e podem reduzir a tempestade de citocinas pulmonares mediada por histamina na COVID-19. Assim, os autores avaliaram uma combinação de bloqueadores de receptor de HIST-1 e 2 na melhora de pacientes internados com COVID-19 com sintomas graves a críticos. O estudo aconteceu em um único centro, e incluiu 110 pacientes tratados com cetirizina (CET) 10 mg b.i.d. e famotidina (FAM) 20 mg b.i.d. além do tratamento padrão com hidroxicloroquina

(84,5%), tocilizumabe anti-IL6 (50,9%), glicocorticoide metilprednisolona (30,9%) e plasma de convalescente (30,0%). Foi administrada inicialmente CET 10 mg IV e FAM 20 mg IV ou via oral na chegada a emergência, com doses subsequentes a cada 12 horas. Os principais desfechos foram aumento da taxa de alta, redução da necessidade de ventilação após receber um mínimo de 48 h de tratamento, redução da taxa de mortalidade de pacientes internados, e redução da duração da hospitalização. Dos 110 pacientes tratados, a mediana de idade foi de 63,7 anos, 89% sexo feminino, 59,1% afro-americanos ou negros, com média de 2,7 comorbidades. O tratamento medicamentoso combinado CET-FAM resultou em uma taxa de intubação de 7,3% após um mínimo de 48 horas de tratamento, uma taxa de mortalidade hospitalar de 15,5% e duração da hospitalização de 11 dias. O grupo que não teria recebido a intervenção não foi representativo no centro do estudo, de maneira a impossibilitar análises estatísticas de comparação entre os grupos. Em razão desta limitação, as taxas de mortalidade dos pacientes desta coorte foram comparados aos de pacientes que receberam tratamento padrão em Atlanta, Louisiana, Nova York, Reino Unido e Wuhan. Segundo os autores, foi observada redução das taxas de letalidade em aproximadamente um quarto a um terço em relação a esses locais de referência. Os autores concluíram que a CET e FAM fornecem uma prova de conceito de um método seguro e eficaz para reduzir a progressão da gravidade da doença e da necessidade de ventilação. Apesar disso, os autores reconheceram que tratamentos concomitantes provavelmente proporcionaram algum benefício aos pacientes, e que ensaios clínicos adicionais são necessários.[42]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 5 de 11 critérios foram atendidos. Não foram apresentados os dados do grupo de comparação, ainda que não fosse representativo, impossibilitando avaliar se os grupos eram comparáveis; não foram usadas estratégias para lidar com fatores de confundimento; não ficou claro se o tempo de acompanhamento foi suficiente para o desfecho ocorrer, os autores informaram sobre extubação e óbito e não mencionaram alta, apesar de terem calculado o tempo de internação. As análises estatísticas não foram corretamente empregadas, uma vez que apenas estatísticas descritivas e restritas aos pacientes que receberam a intervenção foram apresentadas. As principais limitações do estudo foram número insuficiente de controles, o fato do estudo ter sido patrocinado por médicos e a declaração de interesse dos autores,sendo que um deles pediu a patente nos Estados Unidos da América sobre o bloqueio do receptor de histamina duplo no tratamento de COVID-19, e alguns possuem negócios biomédicos.

HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ESPANHA*

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, que teve como objetivo avaliar se pacientes em tratamento crônico com hidroxicloroquina (HCQ) apresentaram menor incidência de infecção por SARS-CoV-2 e/ou doença menos grave, quando comparados a pacientes que não fizeram uso desse antimalárico. Para tal, os autores selecionaram 919 pacientes com doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico (LES) 43%, artrite reumatoide (AR) 28% e outras doenças reumáticas 29%, que

foram tratados com HCQ durante dezembro de 2019, janeiro e fevereiro de 2020, e compararam com uma coorte de 1351 pacientes não expostos à HCQ. Para lidar com variáveis de confusão e avaliar o efeito da HCQ na incidência e severidade da infecção por SARS-CoV-2, os autores informaram que foi usado o pareamento do escore de propensão. Posteriormente, os indivíduos de ambos os grupos (tratamento e controle) foram pareados por escores de propensão, e a diferença de risco e diferença percentual emparelhada entre os grupos expostos e não expostos à HCQ, foi, então, estimada. Após esse pareamento, havia 690 pacientes em cada grupo. Como resultados, os autores descreveram que, durante o período do estudo, no grupo exposto à HCQ houve 42 (6,1%) indivíduos com suspeita de COVID-19, 12 (1,7%) com COVID-19 confirmada e 3 (0,4%) foram hospitalizados. No grupo controle, foram observados 30 (4,3%) indivíduos com suspeita de COVID-19, 13 (1,9%) com COVID-19 confirmada e 2 (0,3%) foram hospitalizados. Os autores destacaram que a diferença de risco entre cada coorte foi: 0,017 (-0,05–0,04) para suspeita de COVID-19; -0,014 (-0,015–0,012) para COVID-19 confirmada, e 0,001 (-0,007–0,007) para pacientes hospitalizados. Diante dos achados, os autores concluem que não houve diferença na incidência nem na gravidade de COVID-19 entre pacientes com doenças autoimunes tratados previamente com HCQ e pacientes que não fazem uso de HCQ.[43]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 6 de 11 critérios foram atendidos. São limitações do estudo: há possibilidade de viés de exposição, uma vez que o uso de HCQ foi medido por meio do registro de prescrições farmacêuticas, o que não garante a utilização da HCQ propriamente dita; um dos desfechos (incidência de COVID-19) não pôde ser confirmado em todos os pacientes, por falta de teste diagnóstico (de 72 indivíduos suspeitos, apenas 25 foram confirmados com infecção por SARS-CoV-2. Os 47 restantes, expostos e não expostos, não foram confirmados), o tempo de acompanhamento dos pacientes não foi informado, portanto, não é possível avaliar se ele foi longo o suficiente para a observação do desfecho de interesse. Em adição, não foi possível saber se esse seguimento foi completo para todos os pacientes, nem se estratégias para lidar com as possíveis perdas de seguimento foram utilizadas.

HIDROXICLOROQUINA E/OU AZITROMICINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Neste estudo foi avaliada a mortalidade hospitalar de pacientes com COVID-19 tratados apenas com hidroxicloroquina, azitromicina isolada ou em combinação, com a mortalidade de pacientes que não receberam nenhum dos medicamentos. Um modelo logístico multivariado com pontuação de propensão de peso de sobreposição foi usado para estimativa de *odds ratio*s (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Foram incluídos 1.376 pacientes com SARS-CoV-2 em Lombardia, Itália, dos quais 587 (42%) receberam azitromicina e 377 pacientes (27%) receberam hidroxicloroquina, sozinha ou em combinação. Os regimes de dosagem em nossa instituição foram de 500 mg por dia por 5 dias para azitromicina e 200 mg bid por 5–7 dias para hidroxicloroquina, com base no julgamento do médico assistente. Na admissão hospitalar, os pacientes estavam hipoxêmicos e hipocápnicos. Os

pacientes que faleceram eram mais velhos do que os sobreviventes e mais frequentemente do sexo masculino. Os pacientes falecidos eram significativamente mais hipoxêmicos e hipocápnicos do que os pacientes que não morreram. O lactato sérico, a proteína C reativa e a lactato desidrogenase na admissão hospitalar foram menores nos sobreviventes. A mortalidade hospitalar total foi de 26%. Após a análise ajustada, a azitromicina sozinha foi relacionada a menor mortalidade (OR 0,60, IC 95% 0,42–0,85) em comparação com nenhum tratamento. A hidroxicloroquina sozinha (OR 0,76, IC 95% 0,53–1,08) e a combinação de azitromicina e hidroxicloroquina (OR 1,13, IC 95% 0,77–1,69) não foram associadas à mortalidade hospitalar. Os autores concluíram que nesta coorte de pacientes, a azitromicina isolada foi associada a uma mortalidade hospitalar mais baixa, mas a hidroxicloroquina não foi associada a um aumento ou redução da mortalidade. Os autores defendem que esses dados apoiam o uso da azitromicina no tratamento da COVID-19 e que eles podem contribuir para uma melhor compreensão de seu papel em futuras metanálises. No entanto, ensaios clínicos randomizados com resultados mais robustos devem ser realizados para verificar a eficiência da azitromicina no tratamento da COVID-19.[44]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Systematic Reviews Checklist for Cohort Studies*, 9 de 11 critérios foram atendidos. Apesar de os autores mencionarem limitações do estudo em função de ser uma coorte retrospectiva, eles citam apenas o fato de o tratamento com hidroxicloroquina ou azitromicina ter sido iniciado em tempos diferentes, nos diferentes pacientes. No entanto, características relacionadas ao histórico prévio dos pacientes e a forma como esses medicamentos atuam em diferentes comorbidades não foi explorada. Eles mencionam apenas que o histórico de hipertensão ou diabetes não foi associado à mortalidade hospitalar.

METILPREDNISOLONA; HIDROXICLOROQUINA; LOPINAVIR/ RITONAVIR

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ESPANHA*

O presente estudo observacional buscou analisar os efeitos da metilprednisolona (MP), administrada em pulsos durante a segunda semana da doença, em pacientes com pneumonia grave por coronavírus 2019 (COVID-19). Foram comparados os dados de pacientes que receberam MP na segunda semana de internação (125–250 mg/dia por 3 dias), com aqueles que não receberam esse medicamento. Cabe ressaltar que hidroxicloroquina foi associada com lopinavir/ritonavir por 5 dias, sendo os antivirais administrados por 7 a 10 dias em todos os pacientes com pneumonia. Foram considerados os dados de 242 pacientes, os quais foram selecionados para a análise dos desfechos primários e secundários que foram mortalidade e necessidade de intubação. Os resultados demonstraram que 61 pacientes (25%) receberam MP na segunda semana, 33 pacientes (14%) receberam MP fora da segunda semana (semana 1 ou 3), e os 148 pacientes restantes (61%) não receberam MP. Quanto ao desfecho de morte, 22 pacientes (9,1%) morreram durante o período do estudo. A proporção de pacientes falecidos foi menor no grupo que recebeu MP na segunda semana:

4/61 (6,6%) *vs.* 18/181 (9,9%). Entretanto, essa diferença não foi significativa (p = 0,102). Ademais, em um grupo de pacientes com baixa saturação de oxigênio, a mortalidade foi significativamente menor entre aqueles que receberam MP na segunda semana, quando comparada ao outros grupos (p = 0,041). Os achados também mostram que 31 pacientes (12,8%) sofreram óbito ou intubação. Os pacientes que receberam MP na semana 2 tiveram uma incidência menor do desfecho combinado: 6/61 (9,8%) *vs.* 25/181 (13,8%), sendo esta não significativa (p = 0,125). No subgrupo com baixa SpO_2/FiO_2, o resultado combinado foi alcançado por 5/42 (12%) *vs.* 20/80 (25%) pacientes que receberam e não receberam, respectivamente, MP na segunda semana (p = 0,032). Entretanto na análise univariada e multivariada dos dados, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos. Em conclusão, os autores afirmam que a MP, 125–250 mg/dia, por 3 dias consecutivos, administrada durante a segunda semana de doença, melhora o prognóstico de pacientes com pneumonia COVID-19, diminuindo a atividade inflamatória e a deterioração respiratória.[45]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 5 de 8 critérios foram atendidos. As limitações encontradas foram: os dados demográficos, de comorbidades, resultados de exames laboratoriais, não foram descritos em detalhes; não foram relatados os possíveis fatores de confundimento durante o estudo, logo nenhuma estratégia fora adotada para reduzir o impacto causado por eles. A limitação mais importante desse estudo fora o desenho observacional com uma grande variabilidade de esquemas terapêuticos, que foram além do uso da metilprednisolona.

L-GLUTAMINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *TURQUIA*

Nesse estudo transversal analítico, os autores avaliaram o efeito da suplementação oral de L-Glutamina no tempo de internação, necessidade de UTI e mortalidade por COVID-19. Para isso, 60 pacientes foram pareados por idade, sexo e estado clínico em dois grupos, braço L-Glutamina (n = 30) e braço controle (n = 30). Os pacientes do grupo tratamento receberam 10g de L-Glutamina em pó três vezes ao dia juntamente com as refeições. A duração da hospitalização foi de 10,4 ± 1,9 dias no grupo controle e de 8,9 ± 1,8 dias nos pacientes que receberam L-Glutamina (p = 0,005). Quatro pacientes do braço controle necessitaram de internação em UTI, enquanto nenhum paciente que fez uso de L-Glutamina precisou (0,038). Embora não tenha havido diferença nas taxas de mortalidade entre os grupos, uma morte foi observada no grupo controle. O escore total de qSOFA (Avaliação sequencial de falência de órgãos) e a frequência respiratória diminuíram após o tratamento com L-Glutamina (p = 0,015 e p = 0,024, respectivamente). Os autores concluíram que a adição de L-Glutamina à nutrição de pacientes no início da infecção por SARS-CoV-2 pode encurtar o tempo de internação e reduzir a necessidade de UTI. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar esses achados.[46]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6 de 8 critérios foram atendidos. Além das limitações inerentes deste tipo de estudo, os autores não mencionaram fatores de confusão e/ou estratégias para lidar com eles. Além disso, o tamanho amostral é outra limitação importante.

HIDROXICLOROQUINA + AZITROMICINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *FRANÇA*

A infecção pelo SARS-CoV-2 pode colocar pacientes que fazem hemodiálise em risco de desenvolvimento da síndrome respiratória aguda grave. O presente artigo trata de um estudo observacional retrospectivo que descreve o uso da associação Hidroxicloroquina + Azitromicina (HCQ-AZI) em pacientes em hemodiálise, e diagnosticados com COVID-19, com foco nas questões de segurança do uso destes medicamentos. Os pacientes receberam HCQ 200 mg, 3x/dia, por 10 dias, e AZI 500 mg no primeiro dia e, em seguida, 250 mg/dia nos quatro dias seguintes. Entre 17 de março e 10 de abril, 270 pacientes dos centros de hemodiálise, 24 (8,6%) pacientes apresentaram *swab* nasofaríngeo positivo para SARS-CoV-2. Dentre eles, 21 foram incluídos na análise. Os resultados mostraram que 13 (61,9%) pacientes tiveram febre > 38 °C e 12 (57,1%) apresentaram dispneia com necessidade de oxigênio. Entretanto, o sintoma mais frequente foi a tosse, que ocorreu em 17 (81%) dos pacientes COVID-19. Uma avaliação dos parâmetros biológicos dos pacientes mostrou que os níveis de troponina T estavam elevados ao diagnóstico em 15 (71,4%) pacientes, com concentração média de 104.698 pg/mL, mas apenas três pacientes apresentavam níveis > 100 pg/mL correspondentes a miocardite. A concentração plasmática de hidroxicloroquina foi mensurada durante os 10 dias de tratamento, permanecendo esta relativamente estável e atingindo a concentração recomendada de 0.1–1mg/mL na maioria dos casos. Em relação ao monitoramento do intervalo QT, o mesmo não foi correlacionado com a concentração de HCQ (p = 0,89). Apenas um paciente apresentou QTc > 500 ms (limite superior tolerado que requer a interrupção do tratamento), mas ele não apresentou nenhum distúrbio do ritmo cardíaco ou de condução. Nenhum paciente se queixou de deficiência visual e não realizou exame por oftalmologista. Em conclusão, o uso da HCQ 200 mg, 3x/dia, durante 10 dias, associada à AZI durante 5 dias para tratamento da COVID-19 em pacientes com hemodiálise foi seguro. Ademais, os autores recomendam o monitoramento eletrocardiográfico, tendo em vista que o QTc pode aumentar durante o tratamento.[47]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6 de 8 critérios foram atendidos. Como limitações, destaca-se que os autores não utilizaram um grupo comparador e que os fatores de confundimento não foram reportados, podendo estes gerarem viés de interpretação dos resultados.

CORTICOSTEROIDES

ESTUDO TRANSVERSAL \ *CHINA*

Neste estudo, os autores tiveram como objetivo descrever o uso de corticosteroides no tratamento de COVID-19. Para isso, os prontuários médicos de 488 pacientes sintomáticos com COVID-19 foram revisados retrospectivamente. Os pacientes foram divididos em grupos graves e não graves. Características basais, sinais e sintomas, achados laboratoriais, tratamentos e resultados da doença foram comparados. Assim, 450 pacientes com COVID-19 foram incluídos neste estudo, incluindo 82 pacientes graves e 368 casos não graves. Dos 450 pacientes, 126 (28,0%) receberam tratamento com corticosteroides. Nesses, a dose média diária de corticoterapia foi de 56,6 [intervalo interquartil (IQR): 40,0–78,4] mg e a duração mediana da terapia com corticosteroides foi de 5,0 (IQR: 3,0–7,0) dias. Entre os casos não graves, os pacientes tratados com corticosteroides eram significativamente mais velhos em comparação com os pacientes que não receberam tratamento com corticosteroides ($p < 0{,}01$); a proporção de pacientes recebendo terapia antibiótica no grupo com corticosteroide foi significativamente maior do que no grupo sem corticosteroide ($p < 0{,}001$); a duração da hospitalização e o tempo de eliminação viral foram significativamente maiores em pacientes no grupo de corticosteroides do que no grupo de não-corticosteroides após ajuste para idade, sexo e comorbidades ($p < 0{,}05$). Em casos graves, os pacientes tratados com corticosteroides eram significativamente mais velhos e as comorbidades na admissão eram significativamente mais comuns em pacientes recebendo tratamento com corticosteroides ($p < 0{,}05$); a proporção de pacientes recebendo terapia antibiótica no grupo com corticosteroide foi significativamente maior do que no grupo sem corticosteroide ($p < 0{,}001$); nenhuma diferença significativa no tempo de internação ou tempo de eliminação viral foi encontrada entre os dois grupos após o ajuste para idade, sexo e comorbidades ($p > 0{,}05$). Os autores concluem que este estudo indica que os corticosteroides são considerados um dos tratamentos na prática clínica geral do COVID-19. No entanto, o uso de corticosteroides pode ser acompanhado por maior uso de antibióticos, hospitalização mais longa e eliminação viral prolongada.[48]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 8 de 8 critérios foram atendidos. É digno de nota, entretanto, que se trata de um estudo retrospectivo, carregando as limitações inerentes a este tipo de estudo. Além disso, alguns fatores de confusão podem não ter sido considerados na análise e, devido a baixa taxa de mortalidade observada, não foi possível explorar fatores potenciais relacionados à mortalidade da COVID-19.

HIDROXICLOROQUINA, OSELTAMIVIR

RELATO DE CASO \ *TURQUIA*

Trata-se de um relato de caso, cujo objetivo foi apresentar um paciente jovem que teve intervalo QT prolongado devido à overdose de hidroxicloroquina, administrada para o tratamento da COVID-19. Paciente de 28 anos, sexo masculino, deu entrada no pronto-socorro com queixas de náuseas, diarreia

e fraqueza há 12 horas. O paciente, que não tinha doença crônica conhecida, foi diagnosticado com COVID-19 um dia antes. Fora recomendado isolamento domiciliar, e prescrito hidroxicloroquina (2 × 200 mg) e oseltamivir (2 × 75 mg) por 5 dias. Quando a história detalhada do paciente foi obtida, soube-se que as queixas do mesmo começaram 6 horas após a ingestão acidental de 1.600 mg de hidroxicloroquina, devido à falta de entendimento de como utilizar o medicamento. Na admissão, seu pulso era de 54 batimentos/min, a saturação de oxigênio de 99%, a pressão arterial de 122/82 mmHg, febre de 36,5°C, o eletrocardiograma (ECG) mostrava bradicardia sinusal e o intervalo QT foi calculado em 510 ms. O prolongamento do intervalo QT e a bradicardia persistiram, e o paciente foi hospitalizado para acompanhamento e tratamento devido ao risco de morte cardíaca súbita e arritmias malignas. A hidroxicloroquina foi descontinuada e o tratamento com oseltamivir 2 × 75 mg foi mantido. O paciente recebeu alta no 3º dia de internação após o intervalo QT ser reduzido para 420 ms. Concluindo, os autores reforçam que os profissionais de saúde e os pacientes devem estar alertas para os possíveis efeitos colaterais da hidroxicloroquina, a qual vem sendo utilizada empiricamente para tratamento e profilaxia de COVID-19.[49]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 5 de 8 critérios foram atendidos. As limitações encontradas foram: os dados demográficos do paciente não foram bem descritos; a condição clínica do paciente ao momento de admissão hospitalar não fora detalhada; não foi mencionado o método de diagnóstico utilizado para COVID-19.

ANAKINRA

SÉRIE DE CASOS \ *TURQUIA*

Nesse estudo, os autores relatam 17 casos de pacientes com pneumonia por COVID-19 tratados com anakinra. A idade mediana dos pacientes foi de 60 (IQR 17) anos e a maioria eram homens (70,6%). Comorbidades estavam presentes em 76,5% dos pacientes, sendo a hipertensão (52,9%) e a diabetes (23,5%) as mais frequentes. Na admissão, a mediana do escore SOFA (avaliação sequencial de falência de órgãos) dos 17 pacientes foi de 3 (IQR 3), no momento da administração da anakinra, foi de 2 (IQR 2), três dias após início do tratamento, foi de 1 (IQR 1,25) e com sete dias após início do tratamento, foi de 1 (IQR 1). Já para o escore MuLBSTA (infiltrado multilobular, hipo-linfocitose, coinfecção bacteriana, história de tabagismo, hipertensão e idade) as pontuações medianas dos pacientes foram de 9 (IQR 4), 13 (IQR 4), 11 (IQR 7) e 8,5 (IQR 7,5) na admissão, momento do tratamento com anakinra, três e sete dias após o tratamento, respectivamente. Para esses mesmos intervalos, as pontuações medianas do Hescore foram de 58,5 (IQR 41,75), 63 (IQR 31,5), 63 (IQR 44) e 53,5 (IQR 44) e da BCRSS (escala de gravidade respiratória de Brescia-COVID) foram de 3 (IQR 1), 3 (IQR 0), 3 (IQR 1) e 1 (IQR 2). A mortalidade entre os pacientes foi de 17,6%, 1 (5,9%) paciente estava recebendo suprimento de oxigênio de baixo fluxo, 3 (17,6%) pacientes não precisaram mais de suprimento de oxigênio e 10 (58,8%) pacientes receberam alta hospitalar. Os autores concluíram que as pontuações dos escores SOFA, MuLBSTA e BCRSS foram importantes na determinação das fases iniciais da doença, já o Hescore não teve o mesmo êxito.[50]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Series*, 6 de 10 critérios foram atendidos. Neste estudo, não houve relato dos critérios de inclusão dos participantes e estes não foram descritos consecutivamente. As características demográficas dos pacientes/locais/clínicas foram superficialmente descritas.

HIDROXICLOROQUINA

ARTIGO DE OPINIÃO \ *FRANÇA*

Neste artigo, os autores discutem as controvérsias sobre o tratamento da COVD-19 com hidroxicloroquina (HCQ). A cloroquina (CQ) e a HCQ são usadas no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide (AR) e síndrome de Sjögren desde a década de 40. Estas drogas aparentemente bloqueiam a entrada do vírus nas células e têm também efeitos imunomoduladores. O uso de CQ e HCQ no tratamento da COVID-19 vem da epidemia de SARS de 2002–2003 na Ásia, devido a atividade antiviral (*in vitro*) contra o coronavírus SARS, e também *in vitro* contra o SARS-CoV-2, inibindo a entrada viral e estágios pós-entrada. Os benefícios da HCQ *in vivo* até o momento, provém de dados limitados de ensaios clínicos controlados em humanos. Gautret *et al.*, trataram 26 pacientes infectados com SARS-CoV-2 com HCQ e mostraram uma carga viral diminuída; este estudo apresentou como principais limitações o pequeno número de pacientes e alta taxa de abandono. O estudo de Raoult se mostrou favorável ao uso de uma combinação de medicamentos (hidroxicloroquina +/azitromicina), com bom efeito antiviral *in vitro* contra COVID-19, mas sem ensaios clínicos humanos. Os autores apresentam exemplos na história da medicina, em que muitos tratamentos foram desenvolvidos de maneira não muito ortodoxa, em geral por pessoas que não são as principais envolvidas no fluxo usual destas descobertas. Algumas drogas como paracetamol, aspirina, e até mesmo HCQ possuem risco, e alguns óbitos ocorridos no curso da COVID-19 foram atribuídos a HCQ, mas poderiam ser resultados de automedicação, ou por não ter sido consideradas as contraindicações cardíacas. Assim como ocorreu com a gripe espanhola em que algumas mortes não foram atribuídas a ação direta do vírus, e sim a overdose de aspirina. Os autores concluíram que a história mostrou que pode ser ético e legalmente correto, agir sem testes clínicos robustos confirmados diante de cenários de incertezas e de alta mortalidade. Desta forma, na falta de terapias eficazes os argumentos a favor da HCQ ganham força, somados aos experimentos *in vitro* e observações clínicas de outras infecções virais anteriores.[51]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 3 de 6 critérios foram atendidos. A opinião foi construída considerando apenas dois estudos sobre a HCQ, não sendo realizado nenhum contraponto que incluísse os resultados de outros estudos importantes sobre o tema.

REFERÊNCIAS

1. Keech C, Albert G, Cho I, *et al.* **Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine.** N Eng J Med (2020). Doi: 10.1056/NEJMoa2026920
2. Noale M, Trevisan C, Maggi S, *et al.* **The Association between Influenza and Pneumococcal Vaccinations and SARS-Cov-2 Infection: Data from the EPICOVID19 Web-Based Survey.** Vaccines 2020, 8, 471; doi:10.3390/vaccines8030471
3. WHO, 2020. **DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 28 August 2020.** Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acesso em: 31/08/2020.
4. Lainšček D, Fink T, *et al.* **Immune response to vaccine candidates based on different types of nanoscaffolded RBD domain of the SARS-CoV-2 spike protein, 2020, https://doi.org/10.1101/2020.08.28.244269**
5. Tan TK, Rijal P, *et al.* **A COVID-19 vaccine candidate 1 using SpyCatcher multimerization of the SARS-CoV-2 spike protein receptor-binding domain induces potent neutralising antibody responses, 2020.** https://doi.org/10.1101/2020.08.31.275701
6. Yokoyama Y, Briasoulis A, Takagi H, Kuno T. **Effect of remdesivir on patients with COVID-19: A network meta-analysis of randomized control trials.** Virus Res. 2020 Aug 19;288:198137. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198137. Epub ahead of print. PMID: 32827627.
7. Aucoin M, Cooley K, Saunders PR *et al.* **The effect of quercetin on the prevention or treatment of COVID-19 and other respiratory tract infections in humans: A rapid review.** Adv Integr Med (2020), https://doi.org/10.1016/j.aimed.2020.07.007.
8. Ullah W, Abdullah HM, Roomi S, *et al.* **Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis.** J Clin Med Res. 2020;12(8):483-491. Doi: https://doi.org/10.14740/jocmr4233
9. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud M, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. **Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis, Clinical Microbiology and Infection, https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022**
10. Teoh, S L, Lim, Y H, Lai, N M & Lee, S W H. **Directly Acting Antivirals for COVID-19: Where Do We Stand?** Frontiers in Microbiology 11, 1857 (2020)
11. Zhao J, Cui W and Tian B. **Efficacy of tocilizumab treatment in severely ill COVID-19 patients.** Critical Care (2020). https://doi.org/10.1186/s13054-020-03224-7
12. Arentz S, Hunter J, Yang G, *et al.* **Zinc for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 and other acute viral respiratory infections: a rapid review, Adv Integr Med (2020), https://doi.org/10.1016/j.aimed.2020.07.009**
13. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, *et al.* **Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis.** JAMA. 2020 Sep 2. doi: 10.1001/jama.2020.17023. Online ahead of print.
14. Shouman WM. **Use of Ivermectin as a prophylactic option in asymptomatic family close contacts for patients with COVID-19.** Clinical trials. Doi: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/61/NCT04422561/Prot_SAP_000.pdf

15. Sekhavati E, Jafari F, SeyedAlinaghi S, Siahkali SJM, Sadr S, Tabarestani M, *et al.* **Safety and Effectiveness of Azithromycin in Patients with COVID-19: an open-label randomized trial.** Int J Antimicrob Agents. 2020 Aug 24;106143. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106143.

16. Meng F, Xu R, Wang S, Xu Z, Zhang C, Li Y, Yang T, *et al.* **Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell therapy in patients with COVID-19: a phase 1 clinical trial.** Signal Transduct Target Ther. 2020 Aug 27;5(1):172. doi: 10.1038/s41392-020-00286-5.

17. Avendano-Sola C *et al.* **Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial.** medRxiv 2020.08.26.20182444 (2020) doi:10.1101/2020.08.26.20182444.

18. Rahmani H, Davoudi-Monfared E, Nourian A, *et al.* **Interferon β-1b in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial.** International Immunopharmacology 88 (2020) 106903. Doi: https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106903

19. Shu L, Niu C, Li R, Huang T, Wang Y, Huang M, Ji N, Zheng Y, *et al.* **Treatment of severe COVID-19 with human umbilical cord mesenchymal stem cells.** Stem Cell Res Ther. 2020 Aug 18;11(1):361. doi: 10.1186/s13287-020-01875-5.

20. Tomazini BM, Maia IS, *et al.* **Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 The CoDEX Randomized Clinical Trial, 2020.** JAMA, doi:10.1001/jama.2020.17021

21. Castillo ME, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcala D´ıaz JF, Miranda JL, Bouillon R, Quesada Gomez JM. **Effect of Calcifediol Treatment and best "Available Therapy versus best Available Therapy on Intensive Care Unit Admission and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Pilot Randomized Clinical study".** Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology (2020), doi : https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751

22. Dequin PF, Heming N, Meziani F, *et al.* **Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19 A Randomized Clinical Trial.** Jama (2020) Doi:10.1001/jama.2020.16761

23. Angus D C, & The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. **Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19 - The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial, JAMA.** doi:10.1001/jama.2020.17022

24. Fu W, Liu Y, Xi L, *et al.* **A clinical pilot study on the safety and efficacy of aerosol inhalation treatment of IFN-k plus TFF2 in patients with moderate COVID-19.** EClinicalMedicine (2020) 100478. Doi: https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100478

25. Afsin A, Ecemis K, Asoglu R. **Effects of Short-Term Hydroxychloroquine Plus Moxifloxacin Therapy on Corrected QT Interval and Tp-e Interval in Patients With COVID-19.** J Clin Med Res [Internet]. 2020/08/15. 2020 Sep;12(9):604–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32849949

26. Capochiani E, Frediani B, Iervasi G, Paolicchi A, Sani S, Roncucci P, *et al.* **Ruxolitinib Rapidly Reduces Acute Respiratory Distress Syndrome in COVID-19 Disease.** Analysis of Data Collection From RESPIRE Protocol [Internet]. Vol. 7, Frontiers in Medicine . 2020. p. 466. Available from: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2020.00466

27. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen AS, *et al.* **Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three Month Experience.** MedRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359

28. Julian EI, Veloso ML, Ferrera NT, *et al.* **High dose subcutaneous Anakinra to treat acute respiratory distress syndrome secondary to cytokine storm syndrome among severely ill COVID-19**

patients. Journal of Autoimmunity (2020). Doi: https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102537

29. Paolisso P, Bergamaschi L, D'Angelo EC, *et al.* **Preliminary Experience With Low Molecular Weight Heparin Strategy in COVID-19 Patients.** Front. Pharmacol. (2020) 11:1124. doi: 10.3389/fphar.2020.01124
30. Trifirò, G, Massari, M, Da Cas, R, *et al.* **Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Death in Patients Hospitalised with COVID-19: A Retrospective Italian Cohort Study of 43,000 Patients.** Drug Saf (2020). https://doi.org/10.1007/s40264-020-00994-5
31. Rodríguez-Baño J, Pachón J, Carratalà J, Ryan P, Jarrín I, Yllescas M, Arribas JR, Berenguer J, the SAM-COVID Study Group, Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19), Clinical Microbiology and Infection, https://doi.**org/10.1016/j.cmi.2020.08.010.**
32. Cag, Y.**, Icten, S.,** Isik-Goren, B. *et al.* A novel approach to managing COVID-19 patients; results of lopinavir plus doxycycline cohort. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2020). https://doi.org/10.1007/s10096-020-04016-1
33. Padilla S, Telenti G, *et al.* **Predictive factors for cardiac conduction abnormalities with hydroxychloroquine-containing combinations for COVID-19, 2020.** International Journal of Antimicrobial Agents, https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106142
34. Gucyetmez B, Atalan H K, Sertdemir I, *et al.* **Therapeutic plasma exchange in patients with COVID-19 pneumonia in intensive care unit: a retrospective study.** Critical Care (2020) 24:492, https://doi.org/10.1186/s13054-020-03215-8
35. Veenstra J, Buechler CR, Robinson G, *et al.* **Antecedent Immunosuppressive Therapy for Immune-Mediated Inflammatory Diseases in the Setting of a COVID-19 Outbreak, Journal of the American Academy of Dermatology (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.089.**
36. Okoh AK, Bishburg E, Grinberg S, Nagarakanti S. **Tocilizumab use in COVID -19 associated pneumonia.** J Med Virol. 2020 Aug 29. doi: 10.1002/jmv.26471.
37. Meng J, Xiao G, Zhang J, *et al.* **Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension.** Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):757-760. doi:10.1080/22221751.2020.1746200
38. Wu Y, Hong K, *et al.* **Patients with Prolonged Positivity of SARS-CoV-2 RNA Benefit from Convalescent Plasma Therapy: A Retrospective Study, 2020.** Virologica Sinica, https://doi.org/10.1007/s12250-020-00281-8
39. Rahmani H, Davoudi-Monfared E, Nourian A, *et al.* **Comparing outcomes of hospitalized patients with moderate and severe COVID-19 following treatment with hydroxychloroquine plus atazanavir/ritonavir.** DARU Journal of Pharmaceutical Sciences, https://doi.org/10.1007/s40199-020-00369-2
40. Cheng Xu, Liu Y, *et al.* **Metformin Is Associated with Higher Incidence of Acidosis, but Not Mortality, in Individuals with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes, 2020.** Cell Metabolism, https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.08.013
41. Georges JL, Gilles F, Cochet H *et al.* **Positive association of Angiotensin II Receptor Blockers, not Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, with an increased vulnerability to SARS-CoV-2 infection in patients hospitalized for suspected COVID-19 pneumonia.** medRxiv preprint. https://doi.org/10.1101/2020.08.30.20182451.
42. Hogan II RB, Hogan III RB, Cannon T, Rappai M, Studdard J, Paul D, Dooley TP. **Dual-Histamine Receptor Blockade with Cetirizine - Famotidine Reduces Pulmonary Symptoms in COVID-19**

Patients. Pulmonary Pharmacology & Therapeutics, https://doi.org/10.1016/j.pupt.2020.101942.

43. la Iglesia J L, Fernánde N C, Flores R N, *et al.* **Hydroxicloroquine for pre-exposure prophylaxis for SARS-CoV-2.** medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.08.31.20185314.
44. Albani F, Fusina F *et al.* **Impact of Azithromycin and/or Hydroxychloroquine on Hospital Mortality in COVID-19, 2020.** Journal of Clinical Medicine, doi:10.3390/jcm9092800
45. Ruiz-Irastorza G, Pijoan J, Bereciartua E *et al.* **Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: an observational comparative study using routine care data.** medRxiv preprint. doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.16.20152868.
46. Cengiz M, Uysal BB, Ikitimur H, *et al.* **Effect of oral L-Glutamine supplementation on Covid-19 treatment.** Clinical Nutrition Experimental 33 (2020) 24e31. Doi: https://doi.org/10.1016/j.yclnex.2020.07.003
47. Giaime P, Guenoun M, Pedinielli N *et al.* **Hydroxychloroquine and azithromycin tolerance in haemodialysis patients during COVID-19 infection.** Nephrol Dial Transplant (2020) 1–8 doi: 10.1093/ndt/gfaa191.
48. Ma Y, Zeng H, Zhan Z, Lu H, Zeng Z, He C, *et al.* **Corticosteroid Use in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Retrospective Study in Hunan, China.** Frontiers in Pharmacology, 11, 2020. doi:10.3389/fphar.2020.01198
49. Aksel G, Islam MM, Aslan T. **Prolongation of QT interval due to hydroxychloroquine overdose used in COVID-19 treatment.** Turk J Emerg Med 2020;20:149-51. DOI: 10.4103/2452-2473.290063.
50. Erden A, Ozdemir B, Karakas O, *et al.* **Evaluation of seventeen patients with COVID-19 pneumonia treated with anakinra according to HScore, SOFA, MuLBSTA and Brescia-COVID respiratory severity scale (BCRSS) scoring systems.** Journal Of Medical Virology (2020). Doi: https://doi.org/10.1002/jmv.26473
51. Charlier P, Donell S, Lippi D, Nerlich A, Asensi V, Perciaccante A, Appenzeller O, Bianucci R, L'hydroxy-chloroquine pour traiter les patients infectes du ´COVID-19: quelques lec¸ons d'anthropologie medicale et d'histoire de la m ´ edecine, ´ Ethics, Medicine and Public Health (2020), doi: https://doi.**org/10.1016/j.jemep.2020.100587**
52. Brasil. **Ministério da Saúde.** Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (COVID-19). CONEP/CNS/MS. 2020, 38: página 1-página 95.

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Informe semanal de evidências:** COVID-19: n. 001: busca realizada entre 28 de agosto e 3 de setembro de 2020. Brasília, DF, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04530448/EUA	Terapia de suporte	Bicarbonato de sódio	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	28 de Agosto de 2020	WVU Medicine Heart & Vascular Institute
2	NCT04532931/África do Sul	Antimaláricos, antivirais	amodiaquina/ artesunato; Artesunato/ pironaridina; Favipiravir mais nitazoxanida; Sofosbuvir/daclatasvir	Paracetamol	Ainda não recrutando	31 de Agosto de 2020	Ezintsha, Wits Reproductive Health & HIV Institute University of the Witwatersrand
3	NCT04533399/África do Sul	Vacina	SARS-CoV-2 rS/ Matrix-M1 Adjuvant	Placebo	Recrutando	31 de Agosto de 2020	Novavax
4	NCT04533347/País não declarado	Antimalárico	Tafenoquina	Placebo	Ainda não recrutando	31 de Agosto de 2020	60 Degrees Pharmaceuticals LLC|Peachtree BioResearch Solutions Inc.
5	NCT04532294/China	Imunoterapia	Anticorpo BGB DXP593	Placebo	Ainda não recrutando	31 de Agosto de 2020	BeiGene
6	NCT04532554/País não declarado	Terapia hormonal	Hormônio do crescimento	Placebo	Ainda não recrutando	31 de Agosto de 2020	ClinAmygate
7	NCT04532372/EUA	Antinflamatórios antireumáticos	Leflunomida	Placebo	Ainda não recrutando	31 de Agosto de 2020	City of Hope Medical Center|National Cancer Institute (NCI)
8	NCT04533048/China	Imunoterapia	anticorpo MW33	Placebo	Recrutando	31 de Agosto de 2020	Mabwell (Shanghai) Bioscience Co. Ltd.|Shanghai Public Health Clinical Center
9	NCT04534673/Israel	Imunomodulador	Peginterferon lambda	Tratamento Padrão	Recrutando	01 de Setembro de 2020	Soroka University Medical Center
10	NCT04534478/País não divulgado	Glicocorticoide sistêmico	Prednisona	Sem comparador	Ainda não recrutando	01 de Setembro de 2020	Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute
11	NCT04535063/ Argentina	Imunoterapia	Plasma convalescente	Sem comparador	Recrutando	01 de Setembro de 2020	Centro de Educación Medica e Investigaciones Clinicas Norberto Quirno

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
12	NCT04534803/EUA	Imunoterapia	Vacina BCG como profilaxia	Placebo	Ainda não recrutando	01 de Setembro de 2020	Harvard Medical School|Texas Medical Research Associates, L.L.C.
13	NCT04535167/País não divulgado	Antiviral	PF-07304814	Placebo	Ainda não recrutando	01 de Setembro de 2020	Pfizer
14	NCT04535869/Egito	Antiviral	Sofosbuvir, Daclatasvir	Sem comparador	Ainda não recrutando	02 de Setembro de 2020	Mansoura University
15	NCT04536298/EUA	Suplemento de dieta	Vitamina D	Placebo	Ainda não recrutando	02 de Setembro de 2020	Brigham and Women's Hospital|Harvard Medical School|Harvard School of Public Health|Harvard Pilgrim Healthcare Institute|Fenway Health and Beth Israel Deaconess Medical Center|Tishcon Corporation|Takeda|Quest Diagnostics|Karolinska Institutet|Philanthropic donations
16	NCT04536090/Canadá	Suplemento de dieta	Isoquercitrina	Tratatamento padrão	Ainda não recrutando	2 de Setembro de 2020	Institut de Recherches Cliniques de Montreal|Pharmascience Inc.|SCiAN Services, Inc.|Quercis Pharma AG
17	NCT04536363/ Colombia	Vasodilatador	Prostaglandina E1		Ainda não recrutando	2 de Setembro de 2020	Alonso Vera Torres|Fundacion Santa Fe de Bogota
18	NCT04535674/ Federação Russa	Antineoplásico	Asunercept	Tratatamento padrão	Ainda não recrutando	2 de Setembro de 2020	Apogenix AG

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
19	NCT04535791/Mexico	Suplemento de dieta	Colecalciferol	Sem comparador	Recrutando	2 de Setembro de 2020	Coordinacio de Investigacion en Salud, Mexico|Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez
20	NCT04535856/ Indonésia	Terapia celular	Células tronco mesenquimais halogênicas	Placebo	Ainda não recrutando	2 de Setembro de 2020	Ina-Respond|National Institute of Health Research and Development, Ministry of Health Republic of Indonesia|Daewoong Pharmaceutical Co. LTD.
21	NCT04536350/Suíça	Vasodilatador	Aviptadil	Placebo	Ainda não recrutando	2 de Setembro de 2020	Prof. Dr. Jorg Leuppi|Cantonal Hospital, Baselland
22	NCT04535700/País não declarado	Antidiabetico	Pioglitazona	Tratatamento padrão	Ainda não recrutando	2 de Setembro de 2020	Fundacion para la Investigacion Biomedica del Hospital Universitario Ramon y Cajal
23	NCT04536051/Reino Unido	Vacina	ChAdOx1 nCoV-19	Placebo	Recrutando	2 de Setembro de 2020	University of Oxford
24	NCT04537949/ Alemanha	Imunoterapia	Vacina BNT162	Sem comparador	Ainda não recrutando	03 de Setembro de 2020	BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH|BioNTech SE
25	NCT04537585/Congo	Suplemento de dieta	Tomeka®	Vernonia amygdalina	Ainda não recrutando	03 de Setembro de 2020	Guyguy K Tshima, MD|Centre Medical de Kinshasa (CMK)|University of Kinshasa
26	NCT04537208/EUA	Imunoterapia	SARS-CoV-2 vaccine formulation 1 with adjuvant 1	Placebo	Recrutando	3 de Setembro de 2020	Sanofi Pasteur, a Sanofimpany| GlaxoSmithKline| Sanofi

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados na base ClinicalTrials.gov.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
27	NCT04537299/EUA	Suplemento alimentar	Fisetina	Placebo	Ainda não recrutando	3 de Setembro de 2020	Mayo Clinic|National Institute on Aging (NIA)
28	NCT04537806/EUA	Antidepressivo	Brexanolona	Placebo	Ainda não recrutando	3 de Setembro de 2020	Sage Therapeutics
29	NCT04537130/Espanha	Imunoterapia	Vacina IN01	Sem comparador	Ainda não recrutando	3 de Setembro de 2020	Instituto Oncologico Dr Rosell|IN3BIO|PANGAEA
30	NCT04537351/Austrália	Terapia Celular	Células mensenquimais CYP-001	Sem comparador	Recrutando	3 de Setembro de 2020	Cynata Therapeutics Limited|Cerebral Palsy Alliance Research Institute
31	NCT04537663/Holanda	Imunoterapia	Vacina BCG	Placebo	Recrutando	3 de Setembro de 2020	UMC Utrecht

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da Hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-Cov2 — Aliança COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de Cloroquina/Hidroxicloroquina e Azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas — HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III Casos Graves — Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV2	CEPETI — Centro de Estudos e de Pesquisa em
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV2	Sociedade Benef. Israelita Bras.
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) — Coalizão COVID-19 Brasil V — pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clinico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (SP)
17	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de Hidroxicloroquina e Azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro — Santos — SP
18	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
19	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
20	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2/gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Instituição Instituto René Rachou/
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP — HCFMRP
22	14/04/2020	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
25	14/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private — Operadora de Saúde Ltda.
26	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
27	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	Unidade de Hemoterapia e Hematologia Samaritano LTDA.
28	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUC MG
29	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
30	18/04/2020	Estudo clinico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
31	21/04/2020	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop
32	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo — CTTB
33	23/04/2020	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos.	Centro de Tratamento de Tumores Botafogo LTDA
34	25/04/2020	O uso da fototerapia de uvb com banda estreita na prevenção de infecções virais hospitalares durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico randomizado e aberto	Empresa Brasileira De Serviços Hospitalares – EBSERH
35	25/04/2020	Intervenção percutânea cardiovascular assistida por robô como estratégia para reduzir o risco de contaminação intra-procedimento pelo COVID-19 e outros vírus respiratórios – um estudo piloto para minimizar a exposição de pacientes e profissionais da saúde ao ar exalado durante a intervenção	Hospital Israelita Albert Einstein
36	26/04/2020	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA
37	01/05/2020	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com COVID-19 e preditores de gravidade: ensaio clínico randomizado	Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP
38	03/05/2020	Eculizumabe no tratamento de casos graves COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
39	03/05/2020	A utilização da solução de bicarbonato de sódio no combate da disseminação do SARS-CoV-2/ COVID-19 no Brasil.	Universidade Federal do Acre – UFAC

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
40	03/05/2020	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavirus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	Fundação Antonio Prudente
41	03/05/2020	O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID-19: um ensaio clínico randomizado	Departamento de Clínica Médica
42	05/12/2020	Eficácia de três protótipos de um dispositivo para redução da dispersão por aerolização em atendimentos odontológicos de urgência em tempos de pandemia de SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado controlado	União Brasileira De Educação e Assistência
43	05/12/2020	Atenção em saúde mental por teleatendimento para profissionais de saúde no contexto da infecção SARS-CoV-2	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
44	05/12/2020	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando eficácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia – HEMOCENTRO
45	05/12/2020	A fotobiomodulação associada ao campo magnético estático é capaz de diminuir o tempo de permanência em UTI de pacientes com COVID-19: Ensaio clínico randomizado, placebo-controlado, triplo-cego	Associação Dr. Bartholomeu Tacchini
46	15/05/2020	O papel de intervenções de saúde teleguiadas durante a pandemia por COVID-19 no controle glicêmico e na atitude frente à doença em pacientes com diabetes mellitus: um ensaio clínico randomizado	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
47	15/05/2020	Ventilador Eletropneumático FRANK 5010	Fundação Universidade de Caxias do Sul – FUCS/RS
48	16/05/2020	Estudo de intervenção para avaliação diagnóstica baseada em aspectos clínicos, virológicos e abordagem terapêutica escalonada e multimodal na COVID-19 em pacientes transplantados de órgãos sólidos.	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
49	16/05/2020	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
50	16/05/2020	Estudo controlado de fase iib, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
51	19/05/2020	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.	Fundação Faculdade Regional de Medicina
52	20/05/2020	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Fund. Centro Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais
53	20/05/2020	Plasma convalescente para pacientes críticos com COVID-19	União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer
54	21/05/2020	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
55	22/05/2020	Suplementação com vitamina d em pacientes com COVID-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
56	23/05/2020	Anticorpos na terapia da COVID-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília – UNB
57	23/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR
58	23/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
59	23/05/2020	EFC16844 – Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19	Fundação Faculdade Regional de Medicina S. J. Rio Preto

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
60	23/05/2020	Uso do radioisótopo Cobre-64 como um agente teranóstico em pacientes afetados por pneumonia por COVID-19 em estágio inicial e moderado	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
61	24/05/2020	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no estado do Pará	Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará – Fundação HEMOPA
62	24/05/2020	Desenvolvimento de testes sorológicos nacionais (point-of-care e ELISA) para COVID-19	Universidade Federal de Pelotas
63	25/05/2020	Avaliação da eficácia e segurança das células-tronco mesenquimais NestaCell® no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Hospital Vera Cruz S. A.
64	25/05/2020	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negativação viral do SARS-CoV-2 em pacientes internados (COVID-2 BH)	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
65	25/05/2020	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-CoV-2	Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
66	25/05/2020	Estudo de coorte com pacientes suspeitos e/ou confrmados de COVID-19 em tratamento por hidroxicloroquina e azitromicina	Secretaria Municipal de Saúde de Palmeira das Missões – RS
67	25/05/2020	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19	Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – HCPA/UFRGS
68	25/05/2020	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave	Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR.
69	26/05/2020	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
70	26/05/2020	Estudo de prevalência do Coronavirus (COVID-19) na população de doadores de sangue do centro estadual de hemoterapia e hematologia hemoes e coleta de plasma convalescente para uso no tratamento de pacientes com COVID-19	Secretaria de Estado da Saúde
71	27/05/2020	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	ANGITEC PESQUISA, SERVICOS E DESENVOLVIMENTO LTDA
72	29/05/2020	Ensaio clínico randomizado para avaliação da estratégia de anticoagulação plena em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) – COALIZAO ACTION (ACTION – AntiCoagulaTIon cOroNavirus)	SOCIEDADE BENEF ISRAELITABRAS HOSPITAL ALBERT EINSTEIN
73	30/05/2020	O uso de Extrato de Própolis Verde Brasileiro (EPP-AF) em pacientes acometidos por COVID-19: um estudo clínico piloto, aberto, randomizado.	Hospital São Rafael S.A
74	30/05/2020	Homeopatia para o tratamento da COVID-19 na atenção primária	Unidade Saúde-Escola
75	30/05/2020	COVID 19 e secreção vaginal	Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP/EPM
76	31/05/2020	Tomografia de coerência óptica para avaliação de síndrome trombo-inflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares microvasculares em pacientes com COVID-19: um estudo exploratório.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
77	01/06/2020	Efeitos do uso precoce da nitazoxanida em pacientes com COVID-19	Universidade Federal do Rio de Janeiro — UFRJ
78	01/06/2020	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19	Instituto Paranaense de Hemoterapia e Hematologia S.A.
79	03/06/2020	Plasma de convalescente para COVID-19	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
80	03/06/2020	Uso de difosfato de cloroquina, associada ou não com azitromicina, para manejo clínico de pacientes com suspeita de infecção pelo novo coronavirus (COVID-19), acompanhados em um programa de referência para cuidados domiciliares.	Hospital da Baleia/Fundação Benjamin Guimarães

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
81	02/06/2020	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes internados com COVID 19	Associacao Brasileira de Ozonioterapia
82	02/06/2020	Avaliação de eficácia da Metilprednisolona e da Heparina em pacientes com pneumonia por COVID-19: Um estudo fatorial 2 x 2 controlado e randomizado	Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino
83	02/06/2020	Estudo controlado de fase IIB, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança do naproxeno em comparação a placebo em associação a azitromicina ou levofloxacina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Fundacao Faculdade Regional de Medicina – S. J. do Rio Preto
84	02/06/2020	Vesículas extracelulares de células mesenquimais no tratamento da falência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico duplo-cego randomizado	Faculdade de Medicina – UFRJ
85	02/06/2020	Ventilador de exceção para a COVID-19 – UFRJ (VExCO)	Hospital Universitário
86	02/06/2020	Estudo piloto prospectivo, braço único, de intervenção com transfusão de plasma de doadores convalescentes de COVID-19 em pacientes portadores de infecção grave por SARS-CoV-2.	Instituto de Ensino e Pesquisas São Lucas – IEP – São Lucas
87	04/06/2020	Estudo controlado randomizado de fase III para determinar a segurança, eficácia e imunogenicidade da vacina ChAdOx1 nCoV-19 não replicante.	Universidade Federal de São Paulo
88	04/06/2020	Estudo clínico para infusão de plasma convalescente no tratamento de pacientes com coronavírus (COVID-19) no estado da Paraíba	Hospital Universitário Lauro Wanderley/UFPB
89	08/06/2020	Efetividade da administração de peróxido de hidrogênio na forma de gargarejo e spray nasal como tratamento auxiliar de pacientes suspeitos e infectados com SARS-CoV-2	Universidade de Passo Fundo
90	08/06/2020	Eficácia da suplementação de vitamina D no tempo de internação e uso de ventilação mecânica em pacientes hospitalizados com COVID-19: ensaio clínico randomizado duplo-cego	Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro – UNIRIO
91	08/06/2020	Estudo aberto do uso de plasma convalescente em indivíduos com COVID-19 grave.	Departamento de Bioquímica – Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
92	08/06/2020	Terapia antitrombótica para melhoria das complicações do COVID-19 (ATTACC).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
93	06/06/2020	Produção de insumos e desenvolvimento de novas tecnologias para diagnóstico molecular e imunológico de COVID-19	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
94	10/06/2020	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado para avaliação do uso de hidroxicloroquina ± azitromicina ou imunoglobulina em pacientes com insuficiência respiratória por COVID-19 nos Hospitais Universitários Federais da Rede Ebserh	Empres Brasileira de Serviços Hospitalares – EBSERH
95	10/06/2020	Estudo de prevalência de tromboembolismo venoso, preditores de prognóstico e tromboprofilaxia farmacológica na COVID-19	Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP
96	13/06/2020	Validação clínica de respirador de propulsão mecânica para uso em pacientes do Hospital das Clínicas da FMUSP para posterior utilização nas UTI's de pacientes acometidos pela doença COVID-19, que necessitam de assistência respiratória mecânica	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
97	13/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco – UFPE
98	13/06/2020	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz
99	13/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19	Universidade Federal do Ceará/PROPESQ
100	15/06/2020	Um estudo de fase 1B, duplo-cego, controlado por placebo, de variação de dose para avaliar a segurança, farmacocinética, e efeitos anti-virais de galidesivir administrado via infusão intravenosa aos participantes com febre amarela ou COVID-19. Protocolo BCX4430-108/DMID 18-0022.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
101	15/06/2020	Hidroxicloroquina associada ao zinco como tratamento profilático de profissionais de saúde envolvidos nos casos suspeitos ou confirmados da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação Universidade Federal do Ceará (PROPESQ/UFC)

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
102	15/06/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo controlado sobre os efeitos do tratamento farmacológico na transmissibilidade do SARS-CoV-2 e na melhora clínica da COVID-19	Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)
103	18/06/20	Uso de BCG como prevenção de COVID-19 em profissionais de saúde	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
104	18/06/20	Estudo de Fase 2, aberto, randomizado de eficácia e segurança de acalabrutinibe com os melhores cuidados de suporte versus os melhores cuidados de suporte em participantes de pesquisa hospitalizados com COVID-19.	Associação Beneficente Síria – São Paulo (SP)
105	18/06/20	Utilização da enoxaparina em dose anticoagulante em pacientes hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
106	18/06/20	Estudo internacional, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e a segurança da dapagliflozina na insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19 – DARE19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein
107	22/06/20	Estudo multicêntrico da prática integrativa e complementar de ozonioterapia em pacientes ambulatoriais com COVID-19	Associação Brasileira de Ozonioterapia (Aboz)
108	22/06/20	Efetividade terapêutica do plasma de convalescente de COVID-19 produzido pelo HEMOPE: Um ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado	Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Pernambuco – FCM/UPE
109	22/06/20	Uso de plasma convalescente em portadores de COVID-19	Secretaria Estadual de Saúde de Goiás Hemocentro Coordenador Estadual de Goiás Dr. Nion Albernaz (SES – GO/Hemogo)
110	22/06/20	Uso de ANTI-IL17 em pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) associada a COVID-19	Fundação de Desenvolvimento da Pesquisa Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG
111	22/06/20	Estudo randomizado duplo-cego de ruxolitinibe em pacientes com síndrome de desconforto respiratório agudo por SARS-COV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
112	22/06/20	Estudo de fase 2, multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de ANG-3777 em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 confirmada.	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
113	25/06/20	Avaliação da eficácia de diferentes antimicrobianos na redução da carga viral salivar de SARS-CoV-2 Um estudo clínico controlado e randomizado	Universidade Federal do Rio Grande do Sul UFRGS
114	25/06/20	Avaliação do uso de metilprednisona em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda por COVID-19	Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo – Iamspe
115	25/06/20	214094-Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do otilimabe IV em pacientes com doença pulmonar grave relacionada ao COVID-19	Instituto de Infectologia Emílio Ribas Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo – SES/SP
116	25/06/20	I4V-MC-KHAA – Estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos de baricitinibe em pacientes com infecção por COVID-19	Hospital Santa Paula – SP
117	25/06/20	Estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do remdesivir com tocilizumabe em comparação ao remdesivir com placebo em pacientes hospitalizados com pneumonia grave pela COVID-19. Protocolo Wa42511	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
118	29/06/20	A eficácia da heparina e do tocilizumabe na melhora clínica de pacientes com infecção grave pela COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado (HEPMAB-COVID TRIAL)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
119	29/06/20	ESTUDO CoV-Hep: Ensaio clínico randomizado e pareado comparando modalidades de anti-coagulação regional em hemodiálise veno-venosa continua em portadores de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
120	29/06/20	PDY16879: Estudo fase 1b, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e o efeito imunomodulador do inibidor de RIPK1 SAR443122 em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
121	29/06/20	Um estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e atividade antiviral de BLD 2660 em pacientes hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19 em comparação com o padrão de cuidados.	Fundação Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP
122	29/06/20	Protocolo CINC424J12301-Estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de ruxolitinibe em pacientes com tempestade de citocinas associada à COVID-19 (RUXCOVID)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
123	02/07/20	Terapia celular para o tratamento da insuficiência respiratória aguda associada a COVID-19: ensaio clínico piloto utilizando células mesenquimais.	Hospital São Rafael – HSR/Bahia
124	02/07/20	Estudo de eficácia da vacina oral da pólio (VOP) na prevenção da COVID-19 em adultos	Universidade Federal de Santa Catarina – UFSC
125	02/07/20	Estudo clínico para avaliar a segurança e tolerabilidade de infusão intravenosa de plasma do sangue de cordão umbilical e placentário humano (Plasmacord®) em pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente de infecção pelo SARS-CoV-2	Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
126	02/07/20	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com COVID-19	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/ Fiocruz RJ
127	02/07/20	Avaliação do uso de corticosteróide inalatório em pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
128	12/07/20	Protocolo de pesquisa clínica para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal (ozonioterapia) no tratamento da COVID-19 estudo clínico, aberto, fase III, multicêntrico, prospectivo, comparativo, controlado, randomizado para avaliar a eficácia da oxigenoterapia sistêmica com ozônio medicinal no controle precoce da progressão da doença em pacientes com COVID-19 que apresentem sintomas respiratórios infecciosos agudos	Sociedade Brasileira de Ozonioterapia Médica SOBOM/SP
129	12/07/20	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado e duplo-cego para uso da Oxigenoterapia Hiperbárica em paciente hospitalizados com COVID-19	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
130	12/07/20	Avaliação da terapia com plasma convalescente em pacientes internados por COVID-19.	Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará – ICS/UFPA
131	12/07/20	Avaliação dos parâmetros evolutivos da hemostasia na infecção por SARS-CoV-2 e estratégias de intervenção através de ensaio clínico adaptativo	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
132	12/07/20	Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia pela COVID-19. Protocolo MI42528.	Centro Multidisciplinar de Estudos Clínicos CEMEC/SP
133	12/07/20	Protocolo MS200569-0026: Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de M5049 em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte.
134	12/07/20	Ensaio clínico fase III duplo-cego, randomizado, controlado com placebo para Avaliação de Eficácia e Segurança em Profissionais da Saúde da Vacina adsorvida COVID-19 (inativada) produzida pela Sinovac	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
135	19/07/20	Revacinação com BCG de profissionais da saúde atuando na pandemia de COVID-19, estratégia preventiva para melhorar resposta imune inata.	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás – IPTSP/UFG
136	19/07/20	HEROES study – The COVID-19 HEalth caRe wOrkErS (HEROES) study – Estudo multicêntrico internacional	Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro – IPUB/UFRJ
137	19/07/20	Vacinação com BCG para reduzir o impacto do COVID-19 em trabalhadores de saúde após exposição ao coronavírus	Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – UFMS
138	19/07/20	Um estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança dotratamento com mavrilimumabe (KPL-301) em participantes adultos hospitalizados com pneumonia e hiperinflamação severas causadas pela COVID-19_x000D_Protocolo: KPL-301-C203	Saraiva & Berlinger Ltda – EPP/SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
139	19/07/20	Estudo de fase II, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico para avaliar a segurança e a eficácia de mstt1041a ou uttr1147a em pacientes com pneumonia grave causada por COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
140	19/07/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, controlado por placebo, paralelo para tofacitinibe em participantes hospitalizados com pneumonia por COVID-19	Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein
141	19/07/20	Estudo comparativo da hidroxicloroquina e ivermectina na profilaxia da COVID-19.	Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação da Universidade Federal do Ceará – PROPESQ/UFC
142	26/07/20	Uso de plasma obtido de pacientes convalescentes de COVID-19 como terapêutica coadjuvante no tratamento dos quadros de pneumonia grave	Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – EPM/UNIFESP
143	26/07/20	Uso de células-tronco mesenquimais no tratamento sintomático de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
144	26/07/20	Avaliação da eficácia e segurança de PTC299 em participantes hospitalizados com COVID-19 (FITE19)	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
145	26/07/20	Uso de plasma convalescente como alternativa no tratamento de pacientes críticos diagnosticados com COVID-19 em Caxias do Sul	Fundação Universidade de Caxias do Sul FUCS/RS
146	26/07/20	Tratamento anti-androgênico para COVID-19 – AndroCoV trial	Flavio Cadegiani Endocrinologia e Serviços Médicos Ltda
147	26/07/20	Ensaio SARS-COV2 do coronavírus com colchicina (colcorona).	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
148	26/07/20	Um estudo de fase 3, randomizado, controlado por placebo de lenzilumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 severa e crítica	Rede D'Or São Luiz S.A.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
149	01/08/20	Estudo de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e a segurança de ABX464 no tratamento de inflamação e na prevenção de insuficiência respiratória aguda associada à COVID-19 em pacientes com – 65 anos de idade e em pacientes com – 18 anos de idade, com pelo menos um fator de risco adicional, que foram infectados por SARS-CoV-2	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP
150	01/08/20	PIONEER – Estudo clínico randomizado e controlado da intervenção precoce em pacientes hospitalizados com COVID-19: favipiravir e tratamento convencional versus tratamento convencional	Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI/Fiocruz RJ
151	01/08/20	Um Estudo Randomizado, Duplo-Cego, Veículo-Controlado, Multicêntrico, com Grupo Paralelo, de APL-9 em síndrome do desconforto respiratório, Leve a Moderada, decorrente de COVID-19 – (APL9-COV-201)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
152	01/08/20	Protocolo AT-03A-001: Estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a segurança e a eficácia de AT-527 em participantes com COVID-19 moderada	Chronos Clínica Médica LTDA
153	01/08/20	C4591001 – Estudo de fase 1/2/3, randomizado, controlado por placebo, cego para o observador e de determinação de dose para avaliar a segurança, tolerabilidade, imunogenicidade e eficácia de vacinas candidatas com SARS-COV-2 RNA contra a COVID-19 em adultos saudáveis.	Centro Paulista de Investigação Clínica e Serviços Médicos LTDA – CEPIC
154	08/08/20	Eficácia do uso do plasma convalescente no tratamento de pacientes com COVID-19	Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina- Hemosc
155	08/08/20	Estudo adaptativo, multicêntrico, controlado e randomizado de fase 2/3 sobre a eficácia e segurança da Reparixina no tratamento de pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
156	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Hospitalizados com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
157	08/08/20	Um Protocolo Mestre para Avaliar a Segurança, Tolerabilidade e Eficácia de Anticorpos Monoclonais AntiSpike(s) para SARS-COV-2 para o Tratamento de Sujeitos Ambulatoriais com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
158	08/08/20	Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos para avaliar a segurança e a eficácia do inibidor de alfa1-proteinase (humano) líquido mais tratamento médico padrão (SMT) versus placebo mais SMT em participantes hospitalizados com COVID-19	Sociedade Literária e Caritativa Santo Agostinho
159	15/08/20	Uso de plasma de pacientes convalescentes para tratamento de pacientes graves com diagnóstico de COVID-19.	Oncolog Clínica de Tratamento e Pesquisa em Hematologia e Oncologia LTDA.
160	15/08/20	Ensaio clínico prospectivo randomizado e controlado sobre o efeito da oxigenoterapia hiperbárica (OHB) em pacientes hospitalizados por COVID-19.	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais- FM/UFMG
161	15/08/20	Sevoflurano versus sedação intravenosa em pacientes com COVID-19: um ensaio clínico randomizado.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo- HCFMUSP
162	15/08/20	Prevenção da complicação cardíaca da COVID-19 com terapia precoce da síndrome coronariana aguda: estudo randomizado controlado	Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia- SP
163	15/08/20	Estudo randomizado e controlado da inibição do complemento no tratamento da pneumonia por SARS-Cov-2 ESTUDO COMPVID.	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais-Fhemig
164	15/08/20	Terapia antisenso no bloqueio da via calicreína-cinina na COVID-19: Estudo ASKCOV.	Associação Beneficente Síria- São Paulo- SP
165	15/08/20	Um estudo multicêntrico da infecção por SARS-CoV-2 em crianças com câncer, imunodeficiência ou após transplante de células-tronco.	Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer- GRAACC
166	22/08/20	D822FC00005- Estudo Aberto, de Múltiplas Doses para Avaliar a Farmacocinética, e a Segurança e Tolerabilidade de Suspensão de Acalabrutinibe Administrada Via Tubo Nasogástrico, Coadministrado Com um Inibidor da Bomba de Prótons, em Participantes Hospitalizados com COVID-19.	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo- USP/ HCFMRP.
167	22/08/20	Óxido Nítrico Inalado Para Tratamento de Infecção por SARS-CoV-2: um ensaio clínico aberto, paralelo, multicêntrico e randomizado	União Brasileira de Educação e Assistência UBEA.
168	22/08/20	Papel da revacinação com BCG na proteção de profissionais de saúde contra a COVID-19	Fundação Oswaldo Cruz- Fiocruz RJ.

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp).

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
169	22/08/20	Ensaio clínico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg, administrada três vezes ao dia, no tratamento de participantes adultos diagnosticados com COVID-19 com sintomas leves em condição domiciliar/ambulatorial atendidos no sistema de saúde público do município de Mesquita- RJ	Secretaria de Municipal de Saúde de Mesquita SEMUS.

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972